

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CIRRHOSES BRONZÉES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Juillet 1933

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur de l'Université de Nancy

Mention « Médecine »

PAR

Pinkas ANDERMAN

Né le 27 Février 1905, à Podzamcze (Pologne)

Examineurs de la Thèse :

MM. ÉTIENNE, professeur, *Président.*

RICHON, professeur.

ABEL, agrégé.

DROUET, agrégé.

} *Juges.*

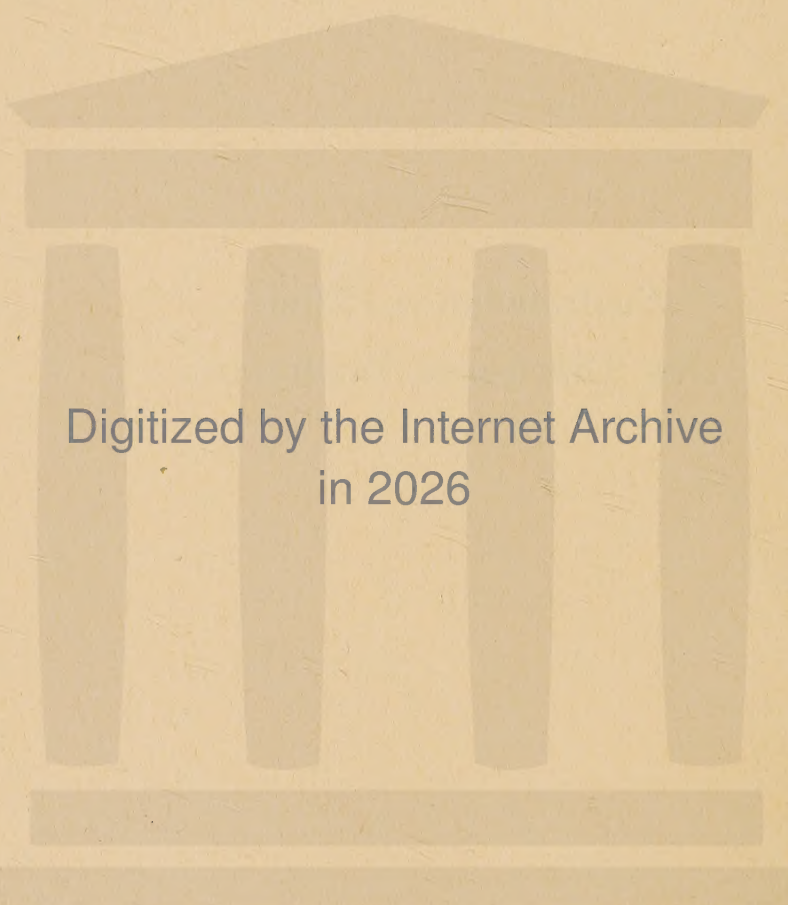
Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

✱

NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, Rue de Malzéville

1933

**Contribution à l'Étude
des Cirrhoses bronzées**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547408_0027

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CIRRHOSES BRONZÉES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Juillet 1933

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur de l'Université de Nancy

Mention « Médecine »

PAR

Pinkas ANDERMAN

Né le 27 Février 1905, à Podzamcze (Pologne)

Examineurs de la Thèse :
} MM. ÉTIENNE, professeur, *Président.*
} RICHON, professeur,
} ABEL, agrégé,
} DROUET, agrégé, } *Juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, Rue de Malzéville

—
1933

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I ☿.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I ☿ ;

WEISS, O *, I ☿ ; BOUIN, O *, I ☿ ; ANCEL, *, I ☿ ;
GARNIER, *, I ☿ ; MACÉ, *, I ☿ ; P. PARISOT, O *, I ☿.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I ☿.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O *, I ☿.
Physique	M. DUFOUR, *, I ☿.
Clinique des malad. syphil. et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I ☿.
Clin. de chir. infantile et d'orthopéd.	M. R. FRÉLICH, *, I ☿.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I ☿.
Clinique obstétricale et Accouchem.	M. A. FRUHHSHOLZ, O *, I ☿.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I ☿.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O *, I ☿.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I ☿.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I ☿.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I ☿.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I ☿.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I ☿.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I ☿.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, O *, I ☿.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I ☿.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, A ☿.
Hydrologie	M. SAINTENOISE, *, I ☿.
Clinique des maladies des enfants....	M. L. CAUSSADE, *, I ☿.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I ☿.
Histoire naturelle et parasitologie ...	M. G. THIRY, *, I ☿.

Chargés de Cours complémentaires :

Enseig. social de la tuberculose (1) ..	M. J. PARISOT, O *, I ☿, professeur.
Clinique des malad. tuberculeuses (1).	M. M. PERRIN, *, I ☿, professeur.
Pharmacologie	M. M. PERRIN, *, I ☿, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses..	M. P. SIMONIN, I ☿, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I ☿, agrégé.
Clin. gynécolog. et Patholog. externe.	M. A. BINET, *, I ☿, agrégé.
Pro-pedeutique chirurgicale	M. GUILLEMIN, A ☿, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses..	M. DE LAVERGNE, *, I ☿, profes.
Cours d'embryologie et d'histologie..	M. WATRIN, *, I ☿, agrégé.
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY, *, I ☿, agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, *, I ☿, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, *, I ☿, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, *, A ☿, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A ☿, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. MUTEL, *, I ☿, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, *, A ☿, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMEL, *, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, A ☿, docteur.
Clinique neurologique	M. MICHON, docteur.

Agrégés en exercice :

M. BARTHÉLEMY, *, I ☿.	M. GUILLEMIN, A ☿.
M. LAMY, *, I ☿.	M. ABEL, *, I ☿.
M. MUTEL, *, I ☿.	M. DROUET, A ☿.
M. WATRIN, *, I ☿.	M. P. SIMONIN, I ☿.
M. VERMELIN, *, A ☿.	M. BINET, *, I ☿.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, *, I ☿ ; S. RÉMY, I ☿ ; BUSQUET, I ☿.
L. JOB, *, I ☿. M. FAIRISSE, I ☿
M. TRIBOLET, I ☿, Secrétaire

(1) *Fondation de l'Université.*

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A MON ONCLE D. SNOWER

de Kansas City, Mo. (États-Unis)

CETTE THÈSE EST DÉDIÉE

*En reconnaissance des sacrifices qu'il s'est
imposé. Ce bien faible hommage de gratitude
sans bornes et de profonde admiration, je
l'adresse à celui à qui je dois d'avoir pu faire
mes études.*

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur GEORGES ÉTIENNE
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Nancy
Officier de la Légion d'honneur

*Témoignage de ma reconnaissance et
ma respectueuse admiration.*

A MES JUGES

M. le Professeur L. RICHON
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Nancy
Chevalier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur agrégé ABEL
Chevalier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur agrégé DROUET
Directeur du Dispensaire Universitaire

*Qui nous ont fait le grand honneur de
juger cette thèse.
Témoignage de notre reconnaissance.*

**A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE NANCY**

INTRODUCTION

C'est en profitant de quelques malades atteints de diabète bronzé qui sont venus se faire soigner dans son service, que notre Maître, M. le Professeur Etienne, nous a inspiré le sujet de cette thèse que nous avons intitulée : Contribution à l'étude des cirrhoses bronzées.

La question du diabète bronzé, dont nous devons la première étude magistrale aux deux grands maîtres de la Médecine française, Hanot et Chauffard, bien que connue depuis l'année 1882, continue néanmoins à passionner les auteurs actuels. Car, disons-le tout de suite, l'étude du diabète bronzé et des cirrhoses pigmentaires constitue un des chapitres des plus compliqués de la pathologie.

En effet, la question de l'étiologie des cirrhoses accompagnées de mélanodermie (cirrhoses bronzées), de la pathogénie de la sidérose viscérale (cirrhoses pigmentaires) si fréquente chez les cirrhotiques bronzés, et enfin de la mélanodermie, constitue encore aujourd'hui l'objet de controverses très acharnées. Les hypothèses succèdent aux hypothèses, chaque nouvelle étant presque toujours différente de celle de l'auteur précédent.

Nous sommes arrivé à nous frayer très péniblement un chemin à travers ces travaux, et nous avons cru qu'il serait peut-être utile de passer en revue dans cette thèse, les hypothèses les plus importantes qui concernent l'étude des cirrhoses bronzées.

On trouvera donc, dans ce travail, un résumé de toutes ces hypothèses, de même que la discussion de celles-ci.

Nous avons divisé notre travail en cinq chapitres : dans le premier chapitre nous donnons un aperçu clinique des cirrhoses bronzées.

Le second chapitre est consacré aux observations publiées en premier lieu à Nancy. Nous citons quatre observations inédites. Nous avons cherché également une observation dans la thèse d'Even et une autre dans celle de Fournet, de même que trois observations allemandes, et nous verrons au cours de ce travail quelle en est l'importance.

Dans le troisième chapitre nous nous occupons de l'étiologie des cirrhoses bronzées.

Le quatrième chapitre est le plus compliqué de notre étude. Nous y étudions la pathogénie de la sidérose viscérale et nous nous sommes efforcé de rendre cette étude aussi compréhensible que possible. Nous y passons en revue toutes les hypothèses concernant cette étude, en tenant compte des travaux français et étrangers, ces derniers étant beaucoup plus restreints.

Le cinquième chapitre est consacré à l'étude de la mélanodermie dans les cirrhoses bronzées. Nous y étudions d'abord la mélanogénèse en général, ensuite

la mélanodermie des addisonniens et des basedowiens, pour arriver enfin à l'étude de la mélanodermie dans les cirrhoses bronzées.

Viennent ensuite les conclusions.

La bibliographie termine notre travail. Nous l'avons divisée en deux parties : la première contient tous les travaux principaux parus dans différentes revues françaises et étrangères depuis l'année 1882 ; la seconde partie est réservée aux thèses qui concernent la question que nous étudions.

CHAPITRE PREMIER

LES CIRRHOSES BRONZÉES

APERÇU CLINIQUE

C'est à Hanot et Chauffard que revient indiscutablement le mérite d'avoir, l'année 1882, individualisé un complexe symptomatique caractérisé par une cirrhose hypertrophique du foie, la mélanodermie et le diabète sucré, et d'avoir initié la description, l'étude clinique et pathogénique de cette triade symptomatique qu'ils ont appelée « Diabète bronzé ».

La maladie atteint généralement les hommes entre 30 à 50 ans, plus rarement les femmes.

Le diabète bronzé commence par des douleurs au niveau de l'hypochondre droit et par des troubles intestinaux. Vient ensuite une faiblesse générale, l'amaigrissement, une soif intense, la polyurie, la polyphagie et la glycosurie — signes du diabète sucré.

Quand la maladie arrive à son évolution complète, le premier fait qui attire l'attention de l'observateur, est la coloration des téguments.

La coloration est bronzée ou brune et elle est généralement uniformément diffuse sur toute la surface

du corps. Les seuls endroits où la coloration est d'une intensité plus forte sont : les organes génitaux, la face dorsale des mains, le cou et la face.

La peau est sèche avec tendance à la desquamation. Les muqueuses, contrairement à la maladie d'Addison, sont le plus souvent respectées. Mais le fait n'est pas absolu parce qu'il existe des cas de diabète bronzé avec hyperpigmentation de muqueuses (Mossé, Jeanselme, Gouget, Leréboullet, Villaret, Justin-Besançon et Even).

Outre la pigmentation, l'attention est attirée sur l'hypochondre droit où l'on constate un foie volumineux, dur et granuleux. La rate est modérément augmentée de volume et n'est pas influencée notablement par le processus morbide.

Le diabète prend très souvent une allure grave, avec un amaigrissement rapide et une cachexie qui entraîne la mort dans un délai assez bref.

Les urines sont abondantes, avec un poids spécifique assez élevé. Elles contiennent du sucre dont la quantité peut arriver jusqu'à 150 gr. par 24 heures.

Le sucre sanguin présente un taux variable, mais la glycémie peut arriver jusqu'à 5 gr. par litre.

Le pronostic de la maladie est très grave. Elle regresse en effet très rarement et le plus souvent elle évolue en 2 à 4 ans vers la mort causée soit par la cachexie, soit par une maladie intercurrente, la première place étant ici réservée à la tuberculose.

Les résultats de l'examen anatomo-pathologique dépendent de la forme de la maladie.

A l'autopsie on est frappé surtout par la coloration

brune du foie qui est très augmenté de volume. Le pancréas est pigmenté aussi, dur, ainsi que les ganglions du hile du foie et les ganglions coeliaques.

La rate est très peu augmentée de volume, faiblement pigmentée. Le cœur, les ganglions médiastinaux, les glandes salivaires, la thyroïde, les testicules, le péritoine, ne sont pas non plus épargnés par la pigmentation. Seuls sont atteints à un degré moindre, les reins et la moelle osseuse.

Au microscope on constate dans le foie une forte prolifération du tissu conjonctif avec prédominance périportale, et un dépôt d'un pigment ferrugineux dans la cellule hépatique, dans les travées conjonctives, dans les capillaires veineux et dans l'épithélium des canaux biliaires.

(Nous reviendrons encore sur ce point à propos de la pathogénie de la sidérose viscérale).

Après le foie, le plus atteint est le pancréas. On y voit une grande diffusion du tissu conjonctif inter et intra lobulaire. Les îlots de Langerhans sont atrophiés et quasi inexistantes. Les surrénales sont rarement atteintes par la sclérose ou la pigmentation ; elles étaient intactes dans le cas d'Hanot et Chauffard.

Telle est la description classique du diabète bronzé. Mais si la cirrhose hépatique, la mélanodermie et le diabète constituent la triade complète de la maladie telle qu'elle a été décrite par Hanot et Chauffard, il n'en est pas moins vrai que les observations ultérieures ont démontré que la symptomatologie du diabète bronzé n'est pas toujours aussi schématique.

En premier lieu il faut noter que le diabète peut

faire défaut, les seuls symptômes de la maladie étant la mélanodermie et la cirrhose hypertrophique. La cirrhose peut, au lieu d'hypertrophique, être atrophique et elle n'est très souvent qu'une trouvaille d'autopsie.

Le diabète pouvant manquer, les auteurs se sont basés sur la pigmentation du foie qu'ils considéraient constante, et ils appellent cirrhose pigmentaire, la cirrhose hépatique avec surcharge pigmentaire du foie. Le diagnostic clinique de la cirrhose pigmentaire repose, d'après les auteurs, sur l'association de deux signes nécessaires et généralement suffisants : une cirrhose hépatique et une mélanodermie.

Etant donnée la multiplicité des formes cliniques de la cirrhose pigmentaire, différents auteurs se sont efforcés d'en donner une classification clinique. Villaret, Justin-Besançon et Roger Even ont construit la classification suivante dont nous donnons ici les traits généraux :

1° La cirrhose pigmentaire hypertrophique ou atrophique.

2° La cirrhose pigmentaire avec diabète ou sans diabète.

3° La cirrhose pigmentaire avec diabète sans mélanodermie.

4° La cirrhose pigmentaire sans diabète et sans mélanodermie.

Nous voyons donc que d'après les auteurs précités, il existe même une forme clinique de la cirrhose pigmentaire sans mélanodermie.

Or quels sont les signes cliniques qui nous permettent de révéler, pendant la vie, une cirrhose pigmen-

taire c'est-à-dire une surcharge pigmentaire du foie ?

Nous avons dit plus haut que les auteurs, pour porter le diagnostic de cirrhose pigmentaire, se basent sur la coexistence de deux signes : la cirrhose hépatique et la mélanodermie.

Or nous savons aujourd'hui que les deux signes ne suffisent pas. Il existe en effet des cirrhoses accompagnées de mélanodermie sans sidérose viscérale. Les observations 7 et 8 nous le démontrent.

Inversement nous connaissons aujourd'hui des cirrhoses pigmentaires sans mélanodermie (Observation 9).

Dans tous ces cas la pigmentation des viscères ne peut être affirmée qu'après vérification anatomique.

En effet aucun signe clinique ne peut révéler pendant la vie la sidérose viscérale.

Le concours du laboratoire ne nous permet pas non plus de porter le diagnostic de la cirrhose pigmentaire. L'examen du sang et des urines ne révèle rien qui puisse nous diriger sur la voie du diagnostic de la sidérose viscérale.

Nous croyons donc qu'il est illogique de parler en clinique de la cirrhose pigmentaire, si le mot pigmentaire est l'expression de la surcharge pigmentaire des organes internes et en particulier du foie.

La cirrhose pigmentaire est plutôt du domaine du laboratoire d'anatomie pathologique.

Il est au contraire beaucoup plus logique de parler en clinique de la cirrhose bronzée, l'épithète « bronzée » s'appliquant à la mélanodermie.

On dira donc qu'un malade est atteint d'une cirrhose

bronzée chaque fois qu'on constatera chez lui une cirrhose hépatique et une mélanodermie.

La cirrhose peut être hypertrophique ou atrophique, le diabète peut coexister (diabète bronzé) ou faire défaut.

Il n'en est pas moins vrai, que très souvent on trouvera à l'autopsie d'un cirrhotique bronzé, ou sous le microscope, une sidérose viscérale. C'est pour cette raison que nous l'étudions dans notre thèse. Mais rappelons pour la dernière fois que le diagnostic clinique de la cirrhose pigmentaire (1) est malaisé.

(1) Cirrhose pigmentaire = cirrhose + sidérose

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Observation publiée par M. le Professeur agrégé E. Abel, MM. Girard, chef de clinique médicale et P. Kissel, interne des hôpitaux de la Faculté de Médecine de Nancy. (*Revue médicale de l'Est*, 1^{er} janvier 1933).

Diabète.

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique.

Sidérose viscérale.

R... Louis, employé de bureau, âgé de 48 ans, entre au service de M. le Professeur Richon, le 3 décembre 1931, pour diabète bronzé.

Antécédents héréditaires et personnels. — Le père est mort d'une affection inconnue ; il aurait été mélanodermique. Les cinq frères et sœurs sont bien portants et ne présentent aucune pigmentation anormale.

Pendant la guerre, ce malade avoue avoir pris des habitudes d'intempérance qui ont cessé complètement avec le retour à la vie civile.

Histoire de la maladie. — Depuis son plus jeune âge, R... a eu le teint bronzé, mais les signes qui attirent l'attention sur le foie ne datent que de 1924 ; le 18 octobre,

après quelques jours d'une sensation profonde d'asthénie, de violentes douleurs éclatent dans l'hypocondre droit, avec une température élevée (39°-39°5) et les signes d'une réaction péritonéale (ventre de bois généralisé).

Il est hospitalisé au service du Professeur Etienne, où l'on constate une cholécystite aiguë, avec subictère, urines acajou et décoloration des selles. Les douleurs persistent huit jours. Elles reprennent au mois de novembre 1924, avec, de nouveau, un état fébrile, et la palpation de la région douloureuse montre un plastron sous-hépatique, qui s'atténue les jours suivants.

De 1924 à 1931, les crises se renouvellent, plus légères et plus espacées, avec dans leurs intervalles, une sensibilité permanente de la vésicule. Le foie est souvent augmenté de volume, débordant de deux à trois travers de doigt.

Au mois de janvier 1931, le malade entre à l'hôpital pour une crise vésiculaire plus violente. A ce moment il a beaucoup maigri et se trouve très fatigué. L'appétit est presque nul, la soif vive, pas de glycosurie.

Au mois de novembre 1931, apparaît pour la première fois la glycosurie : R... est hospitalisé de nouveau. Son poids est de 53 kilogs. Son teint est nettement bronzé : la mélanodermie est généralisée aux téguments et prédomine sur les parties découvertes ; les organes génitaux et la ligne blanche sont fortement pigmentés ; cette teinte a toujours existé, mais elle est plus accentuée depuis quelques mois ; les muqueuses sont respectées. Pas de subictère conjonctivale.

Appareil digestif. — L'appétit est très faible ; la langue est sèche, non saburrale ; l'abdomen est souple, non météorisé ; il n'existe aucun signe d'hypertension portale. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes, il est dur, légèrement douloureux. La rate n'est pas perceptible.

Appareil cardio-vasculaire. — Les bruits du cœur sont

normaux. Tension artérielle 12-8 (Vaquez). Pouls à 64, régulier.

Appareil pulmonaire. — L'examen clinique ne révèle rien d'anormal. La radiographie montre un voile du sommet gauche, le hile est très chargé et des travées scléreuses s'irradient vers les bases.

Système nerveux. — Les réflexes rotuliers et achilléens sont nettement diminués. Les pupilles ne sont pas égales, mais réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation.

Appareil urinaire. — La quantité moyenne des urines est de 1.200 à 1.500 cc. Elles contiennent 60 gr. de sucre par litre, des traces d'albumine et d'acétone, pas de pigments anormaux.

Examens du sang (Docteur Vérain)

Glycémie : 2 gr. 83.

Urée sanguine : 0,37.

Constante d'Ambard : 0,074.

Ph : 7,46 (méthode électrométrique).

Réserve alcaline : 52,5.

Réaction de B. W. : positive.

Résistance globulaire (méthode des hématies déplasmatisées) légèrement augmentée : l'hémolyse débute à 0,40 %, est complète à 0,25 %.

Le traitement par l'insuline est institué ; 40 unités par jour, avec régime strict. Les injections sont souvent suivies de malaises et nécessitent l'ingestion de sirop de sucre.

Le malade quitte l'hôpital le 12 décembre 1931 et continue son traitement à domicile.

Il rentre au service le 6 janvier 1932. Il a encore maigri de 3 kilos et se sent très fatigué.

En effet, l'état général est franchement mauvais, traits

tirés, yeux excavés, bouffissure de la face au réveil, haleine fétide, œdème malléolaire.

L'abdomen est météorisé ; une circulation veineuse collatérale s'y ébauche.

Le foie a conservé le même volume. La rate est maintenant percutable sur la surface d'une paume de main.

Les reflexes tendineux des membres inférieurs sont complètement abolis et il existe une douleur vive à la pression des masses musculaires.

Les urines ont un taux moyen de 1.200 cc. à 1.500 cc. ; elles ne renferment pas d'albumine, mais la recherche de l'acétone donne un résultat positif. La glycosurie est de 72 gr., elle s'abaisse par le traitement à 25 gr., puis à 11 gr., bien que la glycémie reste élevée : 3 gr. 69 ; 2 gr. 47 ; 2 gr. 85.

Cholestérinémie : 1 gr. 18.

Albumines sériques : 82 gr. 25.

Le rapport azotémique est abaissé : 38, 52 %.

L'urée sanguine 0 gr. 18 (dosage au xanthidrol).

On injecte 60 unités d'insuline. Malgré l'ingestion de sucre, il se produit fréquemment des troubles marqués après les piqûres : vertiges, voire même un jour, chute et brève perte de connaissance, avec anémie consécutive.

L'amaigrissement progresse rapidement et le malade se cachectise. En pleine cure insulinique, la glycémie monte à 4 gr. 38, la glycosurie à 143 gr. par jour, avec 1 gr. 374 de corps cétoniques. On injecte alors 80 unités d'insuline en 4 fois, qui ramènent la glycémie à 2 gr. 57 et la glycosurie à 48 gr. par litre. Mais l'acétonémie augmente et il apparaît de l'œdème aux membres inférieurs et des taches purpuriques aux hanches.

Le 5 avril au matin, on trouve le malade mort dans son lit, sans que rien dans l'examen de la veille n'ait pu faire prévoir une terminaison aussi rapide.

AUTOPSIE. — Pas d'ascite, ni d'épanchement pleural.

Foie hypertrophié, pesant 2.050 gr., de coloration rousse, d'aspect finement clouté. Il est très dur et sur les coupes, de couleur brun rouille avec de petites plaques plus foncées. La vésicule est de teinte ardoisée, ne contient pas de calculs.

Pancréas scléreux, parsemé de taches rouillées. Sur les coupes, noyaux très durs, d'un roux sombre, faisant crier le couteau, et entouré d'un tissu pancréatique induré.

Rate volumineuse, pesant 250 gr., de consistance ferme, de couleur normale, sans périsplénite.

Reins gros, d'aspect normal.

Surrénales petites, corticales amincies, paraissant infiltrées de pigment.

Ganglions mésentériques et lombo-aortiques hypertrophiés, très durs infiltrés de masses rouillées.

Cœur petit et mou.

Les autres organes ne présentent rien d'anormal.

Examens histologiques

Foie. — Il existe une cirrhose annulaire à prédominance périportale. Le tissu de sclérose a les caractères d'une sclérose jeune, les éléments cellulaires, très nombreux, l'emportent sur les fibres conjonctives. Le pigment est d'une abondance extrême ; il est disposé en grains fins et en gros blocs dans les travées du tissu conjonctif ; il imprègne également les cellules de Kupffer, qui le fixent énergiquement ; on le retrouve, enfin, au niveau des cellules hépatiques : tantôt il imprègne en masse la cellule hépatique, qui est bourrée de fines granulations ou même transformée en totalité en un bloc pigmentaire, tantôt, et le plus souvent, il se localise électivement, et sur toute la longueur de deux travées hépatiques, au pôle de

la cellule contiguë à l'espace intertrabéculaire, formant un manchon autour de cet espace.

Le réactif de Perls (ferrocyanure + HCL) colore ces granulations en vert-bleu. Le réactif de Turnbull (ferricyanure + HCL) colore certaines en vert-jaune, et le plus grand nombre des grains pigmentaires restent non colorés.

Après oxydation préalable des coupes par la solution de Lugol ou l'acide nitreux, la réaction de Perls donne une teinte franchement bleue.

La faible intensité de la réaction de Turnbull, le peu de différence entre les résultats de la réaction après ou sans oxydation préalable, font penser que la plus grande partie du pigment ferrugineux existe à l'état de sel ferrique, c'est-à-dire de pigment ocre, une minorité existant à l'état de sel ferreux, c'est-à-dire de pigment brun.

Pancréas. — Le pancréas est très altéré et présente une sclérose intense périlobulaire et intralobulaire. Les lésions cellulaires sont très accentuées. On ne retrouve nulle part d'îlots de Langerhans. Il existe une infiltration pigmentaire considérable de la glande : le tissu de sclérose est bourré de blocs volumineux de pigment représentant probablement des cellules dégénérées ; les interstices entre les blocs sont remplis par de fines granulations. Les cellules des acini renferment également des grains pigmentaires assez abondants.

La réaction de Perls est positive et colore le pigment en vert-bleu.

Surrénales. — La structure histologique générale de la surrénale est conservée. On ne constate pas d'altérations cellulaires de la médullaire ni de la corticale. Mais il existe une infiltration de pigment ocre très marquée au niveau des cellules de la zone glomérulaire. Dans les îlots de cette zone la répartition du pigment est très inégale : certains glomérules ont leurs cellules bourrées de granulations pigmentaires, dans d'autres, on ne constate que quelques grains intracellulaires.

La réaction de Perls est positive et le pigment se colore en vert foncé. Dans les autres zones de la corticale, en particulier dans la zone fasciculée, ainsi que dans la substance médullaire, il existe également des grains, mais ils sont rares et isolés. Ils prennent une teinte vert pâle par le réactif de Perls.

Le tissu conjonctif de la glande ne renferme pas de pigment.

Peau. — Surcharge mélanique au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans quelques cellules mélanophores du derme. Pas de pigment ferrugineux ni dans la peau, ni dans le tissu cellulaire sous-cutané.

En résumé, il s'agit d'un homme éthylique et syphilitique, mélanodermique depuis son enfance, qui après plusieurs crises de cholécystite présente une cirrhose bronzée avec diabète grave. L'autopsie montre une cirrhose pigmentaire et une surcharge pigmentaire de tous les viscères.

OBSERVATION II (*inédite*)

Diabète.

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique.

Monsieur W..., âgé de 47 ans, serrurier, entre à l'hôpital le 18 avril 1932, dans le service de notre Maître M. le professeur Etienne.

Antécédents du malade.

Antécédents héréditaires : Le père du malade est mort à 64 ans subitement, et sa mère est morte d'un cancer.

Antécédents collatéraux : Un frère et deux sœurs en bonne santé.

Antécédents personnels : En 1907, le malade contracte une pneumonie en Russie (-40°). En 1927, une nouvelle pneumonie. Le malade est marié, père de 2 enfants qui sont en bonne santé. Sa femme est bien portante. Pas de fausses couches.

Histoire de la maladie. — En février 1932, le malade commence à présenter des troubles digestifs : soif vive accompagnée de sécheresse de la bouche qui l'oblige de boire continuellement même la nuit (6 litres d'eau par jour). Polyurie. En même temps le malade et son entourage remarquent que son teint devient brunâtre.

La polydipsie s'accompagne de polyphagie et de polyurie, mais malgré cela le malade maigrit rapidement et énormément et se sent envahi de lassitude et de fatigue.

Obligé de se reposer à chaque instant, il interrompt ses occupations au début du mois de mars. Il est soumis alors à différentes médications dont il ne se rappelle pas le nom, et qui ne l'ont pas amélioré.

Jusqu'à l'entrée à l'hôpital, ces divers troubles n'ont fait que d'évoluer et de s'accentuer. W... se décide alors à entrer à l'hôpital (le 18 avril).

Etat actuel. — L'attention est attirée surtout vers la *mélanodermie*. Le malade présente une pigmentation brun-jaunâtre des téguments, en particulier des organes génitaux, des extrémités des membres, de l'ombilic et des cicatrices. (On constate une petite hernie ombilicale réductible).

Appareil digestif. — Le malade est atteint de polyphagie, et la soif est toujours vive.

Foie. — Il est très augmenté de volume et descend jusqu'à l'ombilic. Son bord inférieur est dur, régulier, non douloureux. La matité hépatique commence à 2 travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

Rate. — Percutable sur deux travers de doigt.

Appareil circulatoire. — A l'auscultation du cœur on entend un souffle systolique à la pointe, se propageant à l'aisselle. A la base, souffle systolique. T. A. (Vaquez) 12-8. Pouls : 80 à la minute.

Appareil respiratoire. — Rien.

Système nerveux. — Diminution des réflexes rotuliens. La motilité et la sensibilité sont normales. Les pupilles sont égales et réagissent bien à la lumière et à l'accommodation.

Radiographie. — Aorte dilatée sur 3 travers de doigt. Le médiastin postérieur ne s'éclaircit pas normalement.

Evolution. — Soumis à un régime pauvre en hydrate de carbone et à 40 unités d'insuline injectées quotidiennement, le malade se sent amélioré et quitte l'hôpital le 26 juillet 1932.

Examen des urines à l'entrée.

Volume des 24 heures : 4.800 cc.

Sucre au litre : 45 gr.

Sucre des 24 heures : 216 gr.

Corps cétoniques : néant.

Epreuve à la galactose : positive.

Examen du sang.

Glucose au litre du sang total : 2,47 gr.

Cholestérine au litre du sérum : 1,21 gr.

Résistance globulaire. — L'hémolyse débute à la concentration de 4 p. 1.000 de NaCl ; elle est totale à la concentration de 2,5 p. 1.000. La résistance globulaire est donc légèrement augmentée.

Réaction de fixation de l'alexine :

1° Réaction au sérum chauffé type Calmette-Massal : négative ;

2° Réaction de fixation à la glacière (Type Jacobsthal) : négative ;

3° Réaction d'opacification (Hahn) : négative.

Conclusion : Réaction négative.

Examen des urines le jour de la sortie :

Volume des 24 heures : 2.000 cc.

Sucre au litre : 28,80 gr.

Acétone : néant.

Il s'agit en somme d'un malade présentant la triade symptomatique classique du « diabète bronzé » : mélanodermie, cirrhose hypertrophique et diabète, dont l'étiologie est ici inconnue. Le malade n'est pas un alcoolique et son B. W. est négatif.

OBSERVATION III (*inédite*)

Diabète.

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique.

Monsieur Cl..., employé de chemins de fer, âgé de 37 ans, entre au service de notre maître Monsieur le Professeur Etienne, le 2 septembre 1932.

Antécédents du malade. — Léger éthylisme avoué.

Antécédents héréditaires. — Mère bien portante, âgée de 69 ans. Père mort en 1921 d'un cancer de l'intestin à 63 ans.

Antécédents collatéraux. — Sœur morte à 7 ans.

Antécédents personnels. — Grippe en 1918. Cl... est marié, sa femme est bien portante. Un enfant mort de méningite.

Histoire de la maladie. — En 1930, le malade présente les premiers troubles digestifs, marqués par une diarrhée prandiale très rebelle, accompagnée de coliques assez violentes. En même temps apparaissent des douleurs au niveau de l'hypochondre droit et une pesanteur con-

tinue au niveau du foie. Le malade interrompt pendant 1 mois son travail et suit un régime très sévère, privé d'alcool. Son état s'améliore et il reprend ses occupations.

Le 2 septembre 1932, il vient à l'hôpital à cause de la fatigue extrême et des douleurs au niveau du foie.

Examen du malade à l'hôpital — On constate à première vue un teint bronzé sur un fond brun causé par le soleil. Prédominance sur les parties découvertes, et sur les organes génitaux. La muqueuse buccale présente aussi quelques tâches brunâtres. La muqueuse oculaire est légèrement subictérique. Les veinules y sont très dilatées. Le malade est très amaigri, il aurait perdu 3 kilos en 1 mois. Fatigué par le moindre travail, il est obligé de se reposer à chaque instant.

Appareil digestif. — Le foie est fortement hypertrophié. Il déborde d'une main les fausses côtes. Son bord est tranchant, un peu douloureux à la palpation. Pas d'ascite, pas d'ictère, pas de circulation collatérale.

Rate : la rate est percutable sur une surface d'une main. Elle n'est pas palpable.

Appareil cardiaque. — Le second bruit est claqué à la base.

Appareil pulmonaire. — Rien.

Système nerveux. — Rien.

Examen des urines.

Volume des 24 heures : 1.800 cc.

Sucre : 0.

Albumine : néant.

Examen chimique du sérum sanguin.

Le 6 septembre 1932.

Glucose au litre du sang total : 1,19.

Urée au litre de sérum (dosage à l'hypobromite) : 0,36 gr.

Le 22 septembre : glucose au litre du sang total : 1,21 gr.

Le 25 septembre : glucose au litre du sang total : 2 gr. 41.

Epreuve de la glucosurie provoquée : positive.

On institue le traitement par l'insuline et un régime pauvre en hydrate de carbone. Le malade pèse 60 kilos. Il est amélioré et quitte l'hôpital.

Il revient à l'hôpital le 14 novembre 1932. — Le teint bronzé des téguments est très accentué. Les douleurs au niveau de l'hypochondre réapparaissent. La fatigue est extrême. Apparition de la polydipsie, de la polyphagie et de la polyurie.

A l'examen des urines on trouve :

Volume des 24 heures : 2.700 cc.

Sucre au litre d'urine : 56,12 gr.

Acétone : néant.

Le malade est soumis au régime et à l'insuline : 40 unités par jour.

Le 19 novembre, les urines ne contiennent que des traces indosables du sucre réducteur. Pas de corps cétoniques. Le 25 novembre, le sucre réapparaît dans les urines, 17,02 par litre. Une nouvelle injection d'insuline fait baisser la glucosurie à 6,33 gr. par litre. Le 17 décembre 5 gr. 200 ; pas de corps cétoniques.

Résistance globulaire (globules déplasmatisés).

L'hémolyse commence à 5 p. 1.000 de NaCl ; elle est complète à 3,5 p. 1.000. La R. G. est donc légèrement diminuée.

Le B. W. est négatif.

Le malade quitte l'hôpital pour suivre le traitement chez lui.

Il s'agit donc encore ici d'un diabète bronzé. Mais ce qui est intéressant dans ce cas, c'est l'évolution du diabète qui est alternant. Son apparition semble correspondre à l'aggravation de l'état général du ma-

lade. Le malade est très sensible à l'insuline ; le régime privé d'hydrate de carbone ne semble pas à lui seul suffire pour faire disparaître la glucosurie chez notre malade.

OBSERVATION IV (*inédite*)

Diabète.

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique.

Monsieur R... Gaston, cultivateur, âgé de 35 ans, entre dans le service de notre Maître, Monsieur le Professeur Etienne, le 3 octobre 1932.

Antécédents du malade.

Antécédents héréditaires. — Parents bien portants.

Antécédents collatéraux. — Un frère de 33 ans actuellement bien portant, ayant eu un ictère à 16 ans.

Antécédents personnels. — Alcoolisme avoué : 2-3 litres de vin par jour. Rougeole à 3 ans. Bronchites fréquentes. Gazé en 1918 par l'ypérite. Marié, femme b. p. 2 enfants b. p.

Histoire de la maladie. — Les premiers troubles présentés par le malade remontent à 1929, et sont marqués par des douleurs au niveau du foie. Un médecin consulté conseille un régime sévère privé d'alcool, et prescrit les alcalins.

Sous l'influence du régime, une amélioration très sensible se produit, mais en 1930, les douleurs hépatiques réapparaissent en même temps qu'une teinte brunâtre et généralisée des téguments.

En décembre 1931 : congestion pulmonaire gauche qui a duré 1 mois. En même temps le malade est constamment gêné par une soif violente et une asthénie très mar-

quée. Un examen des urines montre 100 gr. de sucre par litre (mars 1932).

Après une crise de coma diabétique, le malade entre à l'hôpital de Vesoul. Il en sort en mai 1932 avec 15 gr. de sucre.

Après un mieux passager à la suite des piqûres quotidiennes d'insuline, le malade voit son état empirer, le sucre augmenter dans les urines et l'asthénie devenir plus accentuée.

Il se décide alors à venir à l'hôpital de Nancy, le 3 octobre 1932.

Etat actuel. — Teint brunâtre ardoisé de tout le corps et particulièrement du visage, des membres supérieurs, des aisselles, du scrotum, de l'ombilic et des mamelons.

Les muqueuses buccales et palatines sont également très brunes. La langue est rose.

Abdomen. — Teinte légèrement brunâtre. Il est ballonné, surtout en dessous de l'ombilic. Pas d'ascite, ni de circulation collatérale.

Foie. — Il descend de 3-4 travers de doigt au-dessous du rebord des fausses côtes. Normal en hauteur. Il est dur, lisse et douloureux à la palpation surtout dans la région épigastrique.

Rate. — Palpable sur 4-5 travers de doigt environ.

Troubles digestifs. — L'appétit est toujours bien conservé et le malade n'a de dégoût pour aucun aliment. La soif est accentuée. Les selles sont de couleur normale mais très fétides. Le malade présente depuis 1932 des alternatives très nettes de diarrhée et de constipation.

Appareil cardiaque. — Eréthisme cardiaque ; léger souffle systolique à la pointe. Quelques extrasystoles. Tension artérielle 10,5-7,5.

Appareil pulmonaire. — R.A.S.

Système nerveux. — La motilité est normale. La sensibilité est normale aussi. Il existe à la pression des masses musculaires une légère douleur.

Disparition complète des reflexes rotuliens et diminution notable des reflexes achilléens. Abolition du reflexe crémastérien et des reflexes cutanés abdominaux. Les reflexes oculaires sont normaux à la lumière et à l'accommodation. Pas de troubles trophiques ni vaso-moteurs.

Examens effectués dans le service :

Examen des urines le 8 octobre 1932.

Volume des 24 heures : 2.400 cc.

Sucre au litre : 33,40 gr.

Acétone : néant.

Sérologie.

Glucose au litre de sang total : 3,80 gr.

Urée au litre de sérum : 0,27 gr.

B. W. : négatif.

Traitement. — Insuline : 40 unités par jour. Le sucre diminue très faiblement.

Le malade quitte l'hôpital le 9 novembre 1932 avec 76 gr. 18 de glucose par litre d'urine. Il se sent pourtant nettement amélioré.

En résumé, diabète bronzé. La mélanodermie semble avoir précédé ici la triade symptomatique. Le diabète cède très difficilement au traitement insulinique.

OBSERVATION V (*inédite*)

Diabète.

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique.

Monsieur A... Victor, âgé de 47 ans, aiguilleur des chemins de fer de l'Est, entre dans le service de notre Maître, M. le Professeur Etienne, le 9 novembre 1932.

Antécédents du malade.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 70 ans ; mère morte de fièvre typhoïde à 36 ans.

Antécédents collatéraux. — Un frère bien portant ; une sœur de 42 ans bien portante ; une sœur morte à la suite d'une affection pulmonaire à 28 ans.

Antécédents personnels. — Rougeole à 14 ans. Scarlatine à 22 ans. En 1925, œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux mollets. Le médecin consulté demande une analyse d'urine qui révèle la présence d'albumine. En 1926, crise de rhumatisme articulaire aigu qui dura environ 3 semaines. Le malade interrompt son travail pendant 67 jours.

Histoire de la maladie. — Vers la fin du mois de septembre 1932, le malade commence à ressentir une sensation de fatigue générale. Ses jambes lui deviennent lourdes. Vers le début du mois d'octobre, apparaît une sensation de soif très marquée. En même temps, le malade maigrit de 2-3 kilos. Il se décide alors le 11 octobre 1932, d'aller consulter un médecin qui lui prescrit du bicarbonate de soude.

Le 7 novembre l'amaigrissement s'étant accentué (2 kg. 800 en 10 jours) et la sensation de soif persistant, nouvelle consultation auprès de son médecin, qui l'envoie à l'Hôpital Central de Nancy, le 9 novembre 1932. Pendant toute cette période le malade a présenté une polyurie marquée avec pollakiurie : il se levait 4-5 fois par nuit. Pas de polyphagie appréciable, aux dires du malade.

Etat actuel :

L'état général est satisfaisant. Le faciès est coloré, légèrement brunâtre, mais le malade aurait toujours présenté cette coloration des téguments. Cependant la coloration est beaucoup plus foncée à la région génitale.

Appareil digestif. — Langue blanche ; ni diarrhée, ni constipation.

Foie : Le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord des fausses côtes, et n'est pas douloureux à la palpation.

Rate : Elle est percutable sur 3 travers de doigt ; non palpable.

Appareil cardio-vasculaire. — R.A.S. Tension artérielle 16-9. On constate quelques varices au-dessous du genou gauche (saphène interne).

Appareil respiratoire. — R.A.S.

Système nerveux. — Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation. Pas de troubles de la sensibilité ni de la motilité. Les réflexes tendineux et cutanés sont légèrement diminués aux membres inférieurs.

Au niveau des membres inférieurs le malade présente, lorsqu'il est couché, des crampes musculaires ; elles se produisent surtout le matin, d'une manière irrégulière et cessent immédiatement dès que le malade se lève.

Analyse des urines à l'entrée :

Volume des urines dans les 24 heures : 3.300 cc.

Glucose au litre : 51,60 gr.

Glucose dans les 24 heures : 170,28 gr.

Acétone : présence.

Le malade est soumis au traitement insulinique : 20 unités les deux premiers jours, puis 40 unités jusqu'à la fin.

Pendant tout son séjour à l'hôpital, la quantité des urines oscille entre 2.500 cc. et 4.000 cc.

Dosage du sucre dans les urines 5 jours après le début du traitement (15 novembre) :

Volume des 24 heures : 3.200 cc.

Sucre au litre : 49,24 gr.

Sucre dans les 24 heures : 157,56 gr.

Acétone : présence.

Le 26 décembre, un jour avant la sortie :

Volume des 24 heures : 2.750 cc.

Sucre au litre : 45,75 gr.

Sucre dans les 24 heures : 125,75 gr.

Acétone : présence.

Examen du sérum sanguin (23 novembre 1932) :

Glucose au litre de sang total : 2,80 gr.

B. W. : négatif.

Résistance globulaire G.D. : L'hémolyse commence à 4,5 p. 1.000 de NaCl, elle est totale à 3 p. 1.000. R. G. normale.

Le malade se sentant un peu amélioré, quitte l'hôpital le 27 décembre. Il continue le traitement insulinique chez lui. Le malade se sent amélioré, la soif et la faim ont diminué, la polyurie est moindre. Mais un examen des urines fait le 25 février 1933 donne :

Volume des 24 heures : 3.750 cc.

Glucose au litre : 65,78 gr.

Glucose par 24 heures : 230,23 gr.

Acétone : présence.

Ne pouvant plus suivre chez lui le traitement, il rentre à l'hôpital le 28 février 1933. A ce moment, on constate que son état général ne paraît pas très amélioré. Le malade pesant 56 kilos le jour du départ de l'hôpital (27 décembre 1932) a perdu 5 kilos, et il ne pèse actuellement que 51 kilos.

La pigmentation de la peau ne paraît pas avoir subi des modifications appréciables. La soif a diminué, l'appétit aussi. Le volume du foie n'a pas changé ; les crampes aux jambes persistent.

Examen des urines le 1^{er} mars 1933 :

Volume des 24 heures : 3.300 cc.

Sucre au litre : 48,48 gr.

Sucre dans les 24 heures : 159,88 gr.

Acétone : présence.

Glycémie : 3,36 gr. au litre de sang total.

Le malade quitte l'hôpital.

Mêmes remarques que pour l'observation n° IV.

OBSERVATION VI

(*M. le D^r Henri*, Revue Méd. de l'Est, n° 11, p. 321, 1911)

Diabète.

Mélanodermie.

Cirrhose atrophique.

Auguste B..., cafetier à Ceintrey, est venu consulter le docteur Aimé pour la première fois le 23 décembre 1909, pour des troubles dyspeptiques, des vertiges et une grande lassitude générale. Il est âgé de 44 ans et avoue un certain éthylisme professionnel. Les mains sont œdématisées, la figure bouffie et de teinte créolée. Cette mélanodermie qui est encore peu accusée n'a pas attiré l'attention du malade qui se plaint surtout de sa faiblesse, de son inaptitude au travail et de son état vertigineux qui l'a poussé à venir voir le médecin.

L'examen plus complet permet de constater quelques plaques de purpura sur les jambes et sur le tronc. Le malade a eu depuis quelque temps de fréquents épistaxis. La palpation et la percussion de l'abdomen et des hypochondres ne révèlent aucune augmentation de la rate, ni du foie, non plus que la preuve d'un néoplasme quelconque. L'estomac est un peu dilaté. Pas de signes d'ascite. Les urines n'ont pas d'albumine ni de sucre.

On perd de vue le malade jusqu'en mars 1910. A cette époque, le docteur Aimé le rencontre dans un village à l'occasion d'une réunion électorale. Son visage, nettement bronzé, attire l'attention. Le 9 juin, le malade

revient voir le médecin. Il a maigri de 18 kilos en deux ans.

De plus, depuis quelques semaines, il a de la polyurie. Une analyse d'urine donne 4 litres par 24 heures avec 3,63 gr. de glucose au litre.

Ce qui a poussé B... à venir, c'est, outre son état de faiblesse générale, la crainte qu'il a d'avoir vomé du sang à plusieurs reprises. Il a d'ailleurs encore des fréquents épistaxis et des hémorragies gingivales. Le sang est rouge, ni plus fluide, ni plus visqueux qu'à l'ordinaire et ne laisse soupçonner aucune surcharge pigmentaire.

La coloration du visage est brune, presque noire. Il existe une pigmentation cutanée, visible sur les parties découvertes ; en outre de la figure, elle est remarquable aux mains, surtout à leurs faces dorsales, au scrotum et sur le fourreau de la verge.

L'examen de la bouche ne révèle aucune tache pigmentaire des muqueuses. La voix est monotone et basse. Le ventre est ballonné. La palpation du foie est douloureuse, mais permet de trouver un foie ne débordant pas les fausses côtes.

On prescrit un régime alimentaire approprié à son diabète et à sa cirrhose.

7 juillet 1910 : Absence d'ascite. Foie douloureux et atrophié. Asthénie moins prononcée. Arrêt des hématémèses et des épistaxis. Ni sucre ni albumine. Prurit. Somnolences fréquentes. Sommeil entrecoupé de cauchemars. On prescrit de l'hépatine et des doses fractionnées de calomel, en sus de la surrénale.

8 août 1910 : Légère amélioration, au dire du malade. Son poids est augmenté de près d'un kilo. Il n'y a plus d'hémorragie. Le prurit est moins intense. Le teint du visage et des mains s'est éclairci. Cependant on note de l'œdème malléolaire de la main droite, ainsi qu'une

élévation de la température (37°4). Le pouls est petit (104).

11 *octobre* : Même état. La coloration bronzée a pâli et fait place à une nuance terreuse. Même traitement. Le sucre a disparu depuis juillet. Une analyse nouvelle ne décèle aucune trace. Dyspnée d'effort. Lassitude. Somnolences. Alternances de diarrhée et de constipation comme précédemment.

29 *octobre* : Le malade a de nouvelles hémorragies. Ergotine.

9 *novembre* : La cachexie est prononcée. Fièvre vespérale. Foie petit. Pas d'ascite. L'hépatine est remplacée par des prises de pulpe de foie frais, de mouton et de veau. Strychnine, phosphates.

25 *novembre* : Epuisement total. Aphonie. Œdème malléolaire et des mains. Tympanisme abdominal. Congestion des bases des poumons. Bruits du cœur éloignés. Pas d'ascite.

7 *décembre* : Même état. Kola et strychnine.

19 *décembre* : Hémorragies gingivales. Epistaxis quotidiens. Pas de flux hémorroïdaire. L'ascite est apparue, mais peu marquée.

24 *janvier* 1911 : Même état.

Mort trois semaines après. L'autopsie n'a pas pu être faite.

Le docteur Aimé conclut qu'il s'agissait ici d'une cirrhose pigmentaire diabétique avec atrophie du foie. Notons la courte durée du diabète et l'absence de l'hypertrophie hépatique. A noter aussi l'absence de l'ascite qui n'apparaît que quelques jours avant la mort.

Le docteur Aimé a porté le diagnostic de cirrhose pigmentaire en se basant certainement sur l'associa-

tion de deux signes : cirrhose hépatique et mélanodermie. Or, la sidérose viscérale n'est constatée que sur la table d'autopsie.

L'observation qui va suivre nous le démontre d'une façon très nette.

OBSERVATION VII

Publiée par M. le Professeur Richon, M. le Professeur agrégé Abel et M. Kissel, chef de clinique à la Faculté de Médecine de Nancy, dans la *Revue médicale de l'Est*, le 15 mars 1932.

Hyperglycémie sans glucosurie.

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique non pigmentaire (autopsie).

F... Victor, 54 ans, manoeuvre, entre à l'hôpital, le 16 septembre 1931, pour une ascite volumineuse dont le début remonte à 3 ans.

A cette époque, le malade, qui ne présente aucun antécédent notable, si ce n'est un éthylysme accentué, commence à souffrir de troubles digestifs (digestions lentes, difficiles, ballonnements du ventre, diarrhée) accompagnés de dyspnée d'effort.

Puis apparaît l'ascite d'abondance moyenne, qui reste stationnaire, et ne nécessite pas de ponction durant trois ans. La gêne fonctionnelle est minime ; l'état général bien conservé. Le malade continue son travail, astreint seulement à un régime lacto-végétarien, mal observé d'ailleurs, et à des cures de digitale et de théobromine.

Au mois d'août 1931, l'ascite augmente brusquement, l'état général décline ; le malade entre alors à l'hôpital.

Examen :

Le malade, très amaigri, frappe dès l'abord par son teint bronzé ; la peau est sèche, écailleuse, ichtyosique, de coloration gris-brunâtre.

Cette pigmentation est généralisée à tous les téguments ; elle est plus marquée sur les parties découvertes du corps, particulièrement à la face dorsale des mains. L'aréole des mamelons, les organes génitaux ne sont pas particulièrement pigmentés. La muqueuse buccale est indemne.

Les conjonctives sont sub-ictériques.

On constate, de plus, que le malade présente une dépilation presque totale. Pas de poils dans les régions axillaires et pubiennes ; ni barbe, ni moustache ; quelques cheveux rares et courts.

La chute des poils se serait produite, il y a quelques années, bien antérieurement au début de l'ascite.

Les membres inférieurs sont œdématisés.

L'abdomen est volumineux ; l'ombilic est déplissé ; circulation collatérale sus-et sous-ombilicale. La percussion dénote une matité mobile aux points déclives ; il s'agit d'une ascite libre, donnant la sensation de flot.

On perçoit le phénomène de glaçon au creux épigastrique et dans l'hypocondre droit.

La rate est percutable sur quatre travers de doigt. Le malade présente des troubles digestifs accentués : anorexie ; diarrhée jaune, ocreuse, persistante ; quelques vomissements bilieux. Pas d'hématémèses, ni de melaena.

Les urines sont très rares ; le malade présente même à diverses reprises, une anurie complète pendant plusieurs jours, malgré les diurétiques employés (théobromine, théobryl, neptal).

Urobilinurie sans pigments biliaires vrais. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Les testicules sont très petits, mous et indolores à la pression.

Le cœur bat à 110. Les bruits cardiaques sont sourds, avec ébauche de rythme embryocardique. Pas de souffle. T.A. 11-8.

Légère submatité des deux bases pulmonaires, surtout à droite, avec diminution de la respiration à ce niveau, sans épanchement pleural.

Système nerveux : le malade est obnubilé et somnolent ; quelquefois, pertes des urines et des matières.

L'examen du sang montre :

Urée sanguine à 0,54.

Glycémie : 1,80.

B. W. : positif.

Vernes tuberculine : 36.

Le 18 septembre 1931, après ponction évacuatrice d'ascite (6 litres) on constate que le foie déborde de trois travers de doigt les fausses côtes. L'hypertrophie prédomine sur le lobe gauche. La rate n'est pas palpable.

Le malade est soumis à un traitement diurétique (théobromine et dérivés). Les diurétiques mercuriels (cyanure de Hg et Neptal) sont abandonnés, vu leur absence d'efficacité et le mauvais état du rein. Traitement tonocardiaque concomitant (digitaline, spartéine, huile camphrée). Extraits hépatiques et surrénaux en injections. Régime lacto-végétarien.

Du 16 au 21 octobre, on pratique cinq ponctions évacuatrices d'ascite (9 litres chaque fois).

L'état général décline de plus en plus. Oligurie extrême, sans glycosurie. Le malade, cachectique, ne s'alimente plus. Il demeure dans un état de somnolence continue. Quelques heures après la dernière paracentèse, phénomènes de collapsus cardiaque et mort.

Autopsie :

A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule 3 à 4 litres de liquide ascitique citrin.

Les anses intestinales sont dilatées et congestionnées.

Le *foie* est hypertrophié et pèse 2.100 gr. Il est de coloration normale et ne présente pas la teinte rouille de la sidérose. Sa surface est irrégulière, granuleuse ; sa consistance dure. A la coupe, le parenchyme crie légèrement sous le couteau et présente un aspect grenu.

La *rate* est volumineuse, très scléreuse. Il existe de la périssplénite avec épaissement marqué de la capsule. Pas de coloration anormale extérieurement à la coupe.

Le *pancréas* est de consistance ferme, de coloration grise, non sidérosique.

Les *surrénales* sont macroscopiquement tout à fait normales.

Les *reins* sont un peu augmentés de volume ; la capsule est adhérente ; atrophie de la substance corticale et lésions de néphrite chronique, sans sidérose.

Le *cœur* est petit, flasque, de coloration feuille morte.

Les *poumons* sont normaux ; légère congestion passive des bases.

Le *corps thyroïde* est d'aspect macroscopiquement normal.

Il s'agit donc ici d'une cirrhose bronzée sans sidérose viscérale. Signalons aussi quelques particularités. On constate pendant la vie l'atrophie des testicules, la chute des poils, une peau sèche et ridée, autant des testes d'un dysfonctionnement endocrinien. Par contre, les surrénales semblaient être intactes et il n'avait pas de signes de la maladie d'Addison.

Notons enfin l'hyperglycémie sans glucosurie, explicable aisément par la néphrite chronique vérifiée à l'autopsie et reconnue pendant la vie.

OBSERVATION VIII

(Even, thèse, Paris 1932)

Cirrhose atrophique.

Mélanodermie.

Pas de diabète, pas de sidérose viscérale. (Autopsie).

M. B..., âgé de 69 ans, entre à l'hôpital le 11 janvier 1931.

Antécédents du malade : Habitudes éthyliques avouées. Variole à 7 ans, blennorragie à 22 ans, et des bronchites tous les hivers depuis une quinzaine d'années.

Histoire de la maladie. — Depuis 3 ans, le malade accuse de la fatigue, des troubles digestifs et des douleurs dans l'hypocondre droit.

Etat actuel. — Le malade est amaigri ; il a perdu 18 kilos (70-52) en 3 mois. Température normale, asthénie.

Signes fonctionnels. — Troubles digestifs. Inappétence. Constipation opiniâtre.

Signes physiques. — Mélanodermie. Coloration brunnâtre des téguments avec quelques taches sur les muqueuses buccales à la face interne des joues.

Faciès : Visage émacié, avec pommettes variqueuses et conjonctives ictériques.

Thorax : Rien.

Abdomen : L'abdomen sillonné par une circulation veineuse collatérale porto-cave est distendu par une ascite abondante.

Membres : Lésions eczémateuses.

Foie : Le foie n'est perceptible que sous le rebord costal. On sent alors son bord inférieur qui est très dur, régulier et douloureux.

Rate : La rate est percevable sur une hauteur de 5 centimètres sur la ligne axillaire.

Cœur et vaisseaux : Les bruits du cœur sont normaux. La tension artérielle est de 13-7 au Vaquez. Fréquence d'épistaxis.

Poumons : A l'examen des poumons, râles diffus de bronchite chronique.

Système nerveux : R.A.S.

Examen des urines des 24 heures :

Quantité : 1.100 cc.

Albumine : néant.

Sucre : néant.

Urobiline : présence.

Pigments biliaires : présence.

Urée : 7 gr.

Ammoniaque : 0,80 gr.

Azote total : 5 gr.

Azote uréique

= 0,65 gr.

Azote total

Examen du sang :

Globules rouges : 3.360.000.

Globules blancs : 12.000.

Polynucléaires : 72.

Grands mononucléaires : 9.

Petits mononucléaires : 11.

Moyens mononucléaires : 7.

Eosinophiles : 1.

Résistance globulaire (glob. de plasm.) — 0,48

— 0,20.

Hémoglobine : 70.

Urée : 0,58.

Glucose : 0,80.

Soufre oxydé : 11 mmgr.

Soufre total : 22 mmgr.

S.O.

—— = 0,50.

S.T.

B. W., Hecht : négatifs.

Evolution. — Le malade se cachectise progressivement, et meurt le 12 février.

Autopsie (Examen macroscopique) :

A l'ouverture du thorax, pas d'épanchements pleuraux, mais dans la cavité abdominale 5 à 6 litres d'une ascite hémorragique.

Le *foie* rappelle tout à fait le foie de la cirrhose de Laënnec. Il est petit, clouté, de coloration jaunâtre, avec çà et là quelques plages brunes. Il est très adhérent et très dur à la coupe. Son poids est de 1.170 grammes.

Le *pancréas* est d'une dureté ligneuse. Il est très adhérent, de coloration blanchâtre. Très atrophié, il ne pèse que 110 grammes.

La *rate* est ferme et présente deux petits infarctus ; elle pèse 200 grammes.

Les *poumons* sont très distendus et œdémateux. Une abondante sérosité s'écoule à la coupe.

Le *cœur* est petit, et l'aorte présente au-dessous des valvules des calcifications.

Les reins, les capsules surrénales, le corps thyroïde et des fragments de peau sont prélevés.

Examen microscopique.

Le *foie* présente une sclérose périportale jeune, faiblement organisée, riche surtout en éléments cellulaires avec un développement modéré de néo-canalicules biliaires. Les cellules hépatiques ne paraissent pas très altérées, la plupart des noyaux sont conservés, seul le protoplasme de certaines plages cellulaires est en voie de dégénérescence granuleuse. Sur plusieurs coupes, on a cherché

longuement les pigments par la réaction de Perls, précédée ou non d'oxydation ; on n'a pu mettre en évidence que quelques très rares granulations, pratiquement négligeables, et qu'on rencontre dans toutes les cirrhoses.

Le *pancréas* présente une sclérose plus intense que la sclérose hépatique, surtout périlobulaire et discrètement périlangerhansienne. Les altérations cellulaires sont intenses, mais il s'agit probablement d'altérations cadavériques. Il n'y a pas de pigments.

La *rate* est parsemée ça et là de foyers hémorragiques, mais il n'y a pas trace ni de sclérose ni de pigmentation ferrugineuse.

La *peau* contient dans la couche profonde de l'épiderme, sans coloration et plus encore après imprégnation à l'argent, de nombreuses granulations mélaniques. Les glandes sudoripares sont intactes.

Les *surrénales*, la *thyroïde*, les *reins*, le *cœur* et les *poumons* paraissent normaux.

Il s'agit ici d'une cirrhose atrophique avec mélanodermie sans diabète et sans sidérose viscérale. Les troubles endocriniens paraissent également faire défaut. On pouvait penser par hasard à une maladie d'Addison, mais les principaux symptômes de cette maladie n'existaient pas dans ce cas. La tension était normale. L'autopsie n'a pas révélé de lésions des surrénales.

OBSERVATION IX

(Thèse Fournet, Paris, 1932)

Diabète sucré.

Cirrhose hypertrophique pigmentaire.

Pas de mélanodermie.

M. F., 61 ans, taille 1 m. 61, poids 54 kil. 70.

Antécédents personnels. — Ethylisme. Chute des poils survenue en 1912, à la suite d'un traumatisme du crâne.

Histoire de la maladie. — En février 1927, survient un amaigrissement progressif qui fait tomber le poids de 70 kilos à 54 kil. 70 en onze mois. En août 1927, la polydipsie fait découvrir la glucosurie qui atteint 50 gr. par 24 heures.

Le malade entre à l'hôpital le 14 novembre 1927.

Examiné, le malade se présente amaigri, pâle, vieillot. Le système pileux est complètement disparu. Les téguments sont secs, cireux, *mais non pigmentés*. Les testicules sont mous et atrophiés et les fonctions génitales sont très diminuées.

Examen des différents organes :

Foie : volumineux, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Rate : non augmentée de volume.

Cœur : normal. T.A. (Vaquez) 12-7.

Vaisseaux : indice oscillométrique nul aux deux cous-de-pieds.

Poumons : normaux.

Système nerveux : Tous les réflexes sont normaux.

Examen des urines (13 décembre 1927) :

Volume : 2.000 cc.

Glucose : 15,70 gr.

Acétone : néant.

Urée : 18,89 gr.

N uréique : 8,83 gr.

N urée

———— = 77 %.

N total

Ammoniaque : 0,44 gr.

Acides aminés : 0,16 gr.

Azote ammoniacal
————— = 3,1 %.
azote total
Azote aminé
————— = 1,1 %.
Azote total

Examen du sang :

Urée : 0,53 p. 1.000.
N de l'urée : 0,24 gr. p. 1.000.
N total : 1,2 gr. p. 1.000.
N urée
————— = 21,4 p. 1.000.
N total

Examen des selles :

Fibres musculaires assez bien digérées. Amidon cru et amorphe, cellulose : digestibles. Pas de graisses neutres. Cristaux d'acide gras et de savon. Trace d'albumine vraie. Présence de mucine.

Métabolisme basal :

22 décembre 1927 : 22 %.
27 décembre 1927 : 25 %.
16 mai 1927 : 8 %.

Evolution et thérapeutique. — En janvier 1928, le malade est équilibré sans glucosurie ni diacéturie avec un régime apportant 86 grammes d'hydrate de carbone et avec 20 unités d'insuline. En février 1929, un abcès de la fesse détermine une forte poussée d'acidose : il était nécessaire d'injecter au malade jusqu'à 120 unités d'insuline dans le 24 heures ; il tombe dans le coma hypoglycémique (glycémie à 0,54), mais en est tiré par l'injection intraveineuse du sérum glucosé. En mars 1930, nouveau coma hypoglycémique, dû à l'injection dans les 24 heures de 60 unités d'insuline. En février 1931, appa-

rition de signes d'une tuberculose pulmonaire bilatérale. Mort le 1^{er} mars 1931. L'autopsie a montré une cirrhose hypertrophique avec sidérose viscérale.

Dans ce cas, on retrouve une association cirrhose pigmentaire avec diabète, avec atrophie testiculaire et impuissance génitale, chute des poils, sécheresse de la peau, l'ensemble constituant le syndrome hépatopancréato-génital (Labbé, Boulin, Azerad, Urhy). La mélanodermie, bien qu'il s'agissait d'une cirrhose avec surcharge pigmentaire et avec troubles endocriniens, faisait complètement défaut.

OBSERVATION X (résumé)

(Siebert-Beiträge für path. Anatomie u. all. Pathologie
14 février 1930).

Diabète sucré.

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique pigmentaire.

Homme de 53 ans (maçon), soigné à l'hôpital pour diabète bronzé, pendant plusieurs mois. Outre le diabète bronzé on remarque chez ce malade les signes de l'insuffisance pluriglandulaire : absence presque absolue des poils dans les aisselles et aux parties génitales. La peau est nettement bronzée, la coloration est cependant plus accentuée sur les parties découvertes, sur la ligne blanche, au niveau du scrotum et de la verge.

Après un certain temps de traitement, le malade succombe à une broncho-pneumonie.

Autopsie :

A l'autopsie on constate une hypertrophie très mar-

quée du foie, accompagnée d'une forte surcharge pigmentaire. Le pancréas est également sclérosé et très infiltré. De même : pigmentation et atrophie de la glande thyroïde, pigmentation des glandes salivaires, de l'hypophyse, des glandes surrénales, du plexus choroïde, des testicules atrophies, du muscle cardiaque, de l'estomac et de l'intestin. Les ganglions para-aortiques et parabronchiques sont aussi surchargés par le même pigment ferrugineux. La rate n'est que faiblement pigmentée. La substance médullaire des surrénales est très atrophiee.

Teint brunâtre de la synoviale de l'articulation du genou et de l'articulation coxo-fémorale.

Dans la vésicule biliaire on trouve de nombreuses granulations noires.

OBSERVATION XI (résumé)

(*Ibidem*)

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique pigmentaire.

Pas de diabète sucré.

Homme de 29 ans (garçon de café), entre à l'hôpital pour douleurs au niveau du foie.

A la clinique on constate un teint bronzé de la peau, accentué au visage et aux extrémités. La maladie aurait commencé il y a trois ans par les douleurs au niveau de la région hépatique suivies bientôt d'une pigmentation de la peau. Le malade meurt après un assez long séjour à l'hôpital, par collapsus cardiaque. On n'a pu à aucun moment constater du diabète chez ce malade.

Autopsie :

Hypertrophie du foie et cirrhose avec fines granulations. Le foie est fortement imprégné par le pigment ferrugineux. Le pancréas est moins infiltré que le foie.

Grosse rate peu pigmentée. Les reins sont gros mais peu surchargés par le pigment. Les testicules, la thyroïde, la prostate, la parotide et la moelle osseuse sont aussi pigmentés, mais à un degré moindre.

La synoviale de l'articulation du genou et de la hanche a une teinte brunâtre.

La vésicule biliaire contient de très nombreuses granulations noires.

OBSERVATION XII (résumé)

(*ibidem*)

Mélanodermie.

Cirrhose hypertrophique pigmentaire.

Diabète sucré.

Femme de 52 ans, servante dans un café. La malade entre à l'hôpital pour douleurs dans l'hypocondre droit, accompagnées d'une fatigue extrême. Elle présente une pigmentation très bronzée de la peau qui aurait commencé l'année 1922 en même temps que les douleurs hépatiques. La malade se cachectise et meurt par collapsus cardiaque et par une hémorragie œsophagienne. Quelques jours avant la mort, le sucre apparaît dans les urines. On constate une pigmentation diffuse de la peau. Absence presque complète des poils au niveau du pubis et dans les aisselles. La peau est sèche et rugueuse.

Autopsie :

Cirrhose hypertrophique pigmentaire du foie. Le foie, le pancréas, la thyroïde, l'hypophyse, la parotide, le muscle cardiaque et presque tous les ganglions sont surchargés par le pigment ferrugineux. Faible pigmentation de la rate et des plexus choroïdes.

Pigmentation brunâtre des synoviales de l'articulation du genou et de la hanche.

Très riche dépôt noirâtre dans la vésicule biliaire.

Examen microscopique :

A l'examen microscopique, on trouve dans les organes qui sont pigmentés, 2 pigments : l'un donne les réactions du fer (Perls), et l'autre reste négatif. Ce dernier pigment se trouvait surtout dans les muscles lisses des vaisseaux, de l'intestin et dans le muscle cardiaque. C'est l'hémofuchsine. L'hémosidérine, sensible aux réactions qui caractérisent les sels ferrugineux, était visible dans le foie, rate, glandes surrénales, ganglions lymphatiques, tissu conjonctif et au niveau de l'adventice des vaisseaux. Les reins ont été épargnés par la pigmentation.

Ces trois observations sont intéressantes par un certain nombre de particularités qu'on ne trouve pas souvent dans les observations des cirrhoses bronzées.

Il s'agit en effet ici (obs. X et XII) des cirrhoses bronzées avec troubles pluriglandulaires. Les glandes endocrines, et surtout la thyroïde et l'hypophyse ont été très imprégnées par le pigment ferrugineux. Il faut remarquer aussi la pigmentation de synoviales articulaires, comparables, dit l'auteur, aux vieilles hémarthroses, et la présence des granulations noires cupriques dans la vésicule biliaire : deux particularités que nous n'avons pas vu mentionnées par aucun auteur.

CHAPITRE III

ÉTIOLOGIE DES CIRRHOSES BRONZÉES

L'étiologie des cirrhoses bronzées comme celle des cirrhoses en général, est très difficile à préciser. Dans de nombreuses observations publiées depuis 1882 on note : l'alcoolisme, la syphilis, la tuberculose, les intoxications diverses, voire des parasites intestinaux.

Dans leurs premières observations sur le diabète bronzé, Hanot et Chauffard n'incriminent pas encore d'une façon précise l'alcoolisme comme cause pouvant déterminer le diabète bronzé. Mais dans de nombreuses études, Letulle, Jeanselme, Massory, etc. apportent les observations des malades dont l'intoxication alcoolique paraissait tellement évidente que Gouget montra dans sa leçon clinique de 1910, qu'on pouvait retrouver chez tous les malades atteints de cirrhose bronzée, de l'éthylisme.

De nombreuses expériences faites par les auteurs comme Fiessinger, Castaigne et Chiray, Loeper et Ollivier, expériences dont le but était de produire des cirrhoses pigmentaires (1) chez les animaux qu'on in-

(1) La production d'une mélanodermie expérimentale est impossible.

toxiquait avec de l'alcool, n'ont donné que des résultats négatifs. Dans aucun cas, ces auteurs n'ont pu produire une cirrhose pigmentaire chez l'animal en expérience, bien plus, la production d'une cirrhose simple était déjà fort difficile et Castaigne et Chiray, seuls, seraient arrivés à créer des cirrhoses tout à fait typique chez les chiens.

Récemment Mallory et ses collaborateurs cherchèrent à produire chez des animaux la cirrhose pigmentaire, en les intoxiquant par des sels de cuivre.

Ils intoxiquent les lapins pendant un temps assez long avec de l'acétate de cuivre qu'ils administrent à ces animaux per os à la dose de 200 gr. par jour.

Après 1 à 3 semaines ils sacrifient certains de ces animaux en expérience et ils constatent des granulations jaunes dans les cellules réticulo-endothéliales et dans les cellules hépatiques, particulièrement à la périphérie des lobules hépatiques.

Après 4 à 5 semaines le processus est encore plus évident et le foie montre à un degré plus marqué un dépôt pigmentaire, en même temps qu'on voit les cellules les plus pigmentées dégénérer et se nécroser. Les cadavres cellulaires et les granulations se trouvent dans les cellules réticulo-endothéliales, dans les vaisseaux lymphatiques, dans le tissu conjonctif périvasculaire et au voisinage des canaux biliaires.

En même temps on voit apparaître un processus de régénération. De nombreux îlots cellulaires apparaissent, mais les cellules néoformées se pigmentent d'une façon assez faible et diffuse.

Au voisinage des rameaux de la veine porte, où la

pigmentation est la plus forte, on remarque une hyperplasie du tissu conjonctif qui donne une cirrhose hypertrophique du foie avec sidérose. La cirrhose commence vers le 6° au 11° mois.

Ce pigment, Mallory le considère comme étant de l'hémofuchsine, c'est-à-dire qu'il donne toutes les réactions chimiques qui caractérisent ce pigment : il est acido-résistant, mais facilement soluble dans des alcalis et prend facilement les couleurs basiques d'aniline (fuchsine, saphranine, bleu de méthylène). Il reste négatif aux réactifs qui caractérisent les sels de fer et dans aucun cas Mallory n'a pu observer un pigment qui donnerait une réaction de fer. Mallory considère l'hémofuchsine comme étant le premier stade de la formation de l'hémosidérine, ce dernier pigment étant un pigment ferrugineux.

Pourquoi l'hémosidérine n'existe-t-elle pas dans les cellules hépatiques des animaux intoxiqués par le cuivre, alors que c'est elle qui est considérée comme caractéristique de la sidérose viscérale ?

Mallory répond à cette question de la façon suivante :

La transformation de l'hémofuchsine en hémosidérine demande, suivant les animaux en expérience, un temps plus ou moins long. Dans le foie humain cette transformation se ferait très rapidement, alors qu'elle est très lente chez le lapin. Il en résulte que l'hémofuchsine est seule visible dans les organes du lapin intoxiqué par les sels de cuivre.

Les expériences de Mallory et de ses collaborateurs

furent contrôlées par les auteurs français, américains et allemands.

Différents animaux (cobayes, rats blancs, lapins) furent intoxiqués avec des quantités très élevées de sels de cuivre (320 gr. par jour) et pendant un temps très long.

Les résultats ont été à l'unanimité les suivants :

1° On peut trouver dans les foies des animaux intoxiqués par des sels de cuivre, un dépôt assez abondant d'un pigment, dont la quantité n'est nullement proportionnelle à la masse de cuivre administrée, ni à la durée de l'intoxication.

2° A aucun moment on ne pouvait observer de nécrose des cellules hépatiques, ni d'hypertrophie du tissu conjonctif, cette hypertrophie n'étant jamais assez importante pour pouvoir porter le diagnostic d'une cirrhose hépatique.

3° En examinant les animaux normaux, on peut trouver également des dépôts pigmentaires dans leurs foies, surtout quand ces animaux reçoivent une alimentation riche en carotène.

Parmi ces expériences, les plus intéressantes sont celles de Siebert et d'Oshima. Ces auteurs répètent exactement les expériences de Mallory.

Oshima et Siebert intoxiquent 12 lapins par l'acétate de cuivre à la dose de 200 gr. per os et pro die, pendant 2 à 4 mois, et ils examinent ensuite au microscope les foies de ces animaux. Or l'examen microscopique des coupes montra l'existence d'un dépôt notable d'un pigment tout à fait différent de celui constaté par Mallory et ses collaborateurs. Ce pigment n'est pas so-

luble dans des alcalis, et ne prend pas les colorants basiques comme la fuchsine. Ce dépôt est surtout très abondant à la périphérie des lobules hépatiques.

Dans 2 cas seulement, ils ont pu observer dans les cellules de Kupffer un pigment qui se rapprochait de l'hémofuchsine. Le tissu connectif était hyperplasié dans 2 cas, sans qu'on puisse parler d'une cirrhose proprement dite.

*
**

En ce qui concerne la sidérose viscérale chez l'homme, Mallory prétend qu'on pourrait incriminer l'alcool dans son étiologie. Mais l'alcool à lui seul ne suffirait pas, d'après Mallory, pour produire la cirrhose et la sidérose. Il s'agirait, conclut cet auteur, d'une association alcool et cuivre, ce dernier provenant de la distillation de l'alcool dans des récipients métalliques riches en cuivre. Certains auteurs et surtout Siebert signale chez 16 malades (atteints d'hémochromatose) dont il a fait l'autopsie, un taux très élevé de cuivre dans le foie. Nous apportons 3 observations de cet auteur qui constate même des petites granulations noires dans les vésicules biliaires des malades, granulations très riches en cuivre.

*
**

Tout récemment Villaret, Justin-Besançon et leur élève Roger Even ont tenté de produire chez des lapins des cirrhoses pigmentaires en les intoxiquant par de

l'acétate de cobalt. Les résultats de ces expériences ont été résumés dans la thèse d'Even où nous voyons qu'après une durée d'expérimentation assez longue, les auteurs sont arrivés, non sans difficultés, à produire des cirrhoses simples, sans moindre trace de sidérose, bien que la résistance globulaire des animaux intoxiqués allât en diminuant au fur et à mesure que l'intoxication se prolongeait.

La syphilis était à son tour incriminée comme cause des symptômes qui caractérisent la cirrhose bronzée (Maurice Villaret, Justin-Besançon et Cachera). Blum, Cachier et Alfandary apportent deux cas de diabète bronzé avec syphilis' du foie. Les symptômes ont régressé après un traitement bismuthique.

Labbé, Nepveux et J. Besançon ont publié un cas où il s'agissait d'une entérite grave due au *Lambliia intestinalis*, avec diabète bronzé qui fit son apparition peu de temps après.

D'autres auteurs incriminent la Tuberculose (Toupet, Marchod), le Paludisme (Kelsch et Kiener).

Certains auteurs sont même allés plus loin (Ludolfi et Severino, Murri, Rummo). Ils admettent en effet que le diabète bronzé pourrait être dû à une toxi-infection à parasite inconnu, qui se localiserait dans la rate et dans le tube digestif. Ce parasite sécréterait deux toxines dont une sidérogène par action hémolytique sur les hématies et l'autre sclérogène.

Enfin la cirrhose pigmentaire familiale a été notée dans un certain nombre de cas.

Mais il n'en est pas moins vrai qu'il existe des cas de cirrhoses bronzées où aucune cause ne peut être

légitimement incriminée (30 % d'après M. Villaret).

En conclusion on peut dire qu'on n'est pas encore bien fixé à l'heure actuelle sur l'étiologie des cirrhoses bronzées. D'autre part on peut dire que la cirrhose bronzée n'est pas la seule où l'étiologie est obscure. Il en est de même pour les cirrhoses non bronzées et s'il existe des cirrhoses alcooliques, syphilitiques, paludéennes, etc., il en existe d'autres dont l'étiologie reste encore à préciser.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE DE LA SIDÉROSE VISCÉRALE

Nous croyons bien faire en commençant l'étude complexe de la pathogénie de la sidérose viscérale qui est si fréquente au cours des cirrhoses bronzées, par quelques données en ce qui concerne la nature du pigment ferrugineux qui imprègne les organes pour donner la sidérose viscérale ; nous étudierons très brièvement aussi sa localisation dans les organes profonds.

Les expériences ont montré que 50 % à 60 % de fer se dépose normalement dans le foie comme réserve pour être utilisé par l'organisme en cas de besoin. Ce fer provient de deux sources : 1° de l'alimentation et 2° de la destruction physiologique des globules rouges du sang.

Le fer alimentaire est absorbé par le duodénum et il s'élimine en grande partie par le gros intestin, en faible quantité par la bile et en quantités minimales par l'émonctoire rénal.

Le fer se trouve dans le foie à l'état d'un composé désigné par Dastre et Floresco sous le nom de ferrine

qui est un protéate de fer, de réaction légèrement alcaline, insoluble dans l'alcool et le chloroforme et qui ne donne pas les réactions chimiques du fer.

D'après Chalié, Roque et Nové Josserand, la quantité de fer dans le foie est normalement de 0,33 p. 1.000.

Les mêmes auteurs ont montré que la quantité de fer augmente considérablement au cours des maladies qui s'accompagnent d'une destruction globulaire intense, et qu'elle est considérable dans les cirrhoses bronzées avec sidérose viscérale. Elle peut être selon Kretz 14 à 26 fois et selon Gouget 52 à 88 fois plus élevée qu'à l'état normal.

Mais ce qui caractérise l'état morbide n'est pas tant la quantité de fer que la forme chimique spéciale sous laquelle il se trouve dans les organes.

On a beaucoup discuté pour savoir quelle est la nature du pigment qui surcharge les organes et principalement le foie dans les cirrhoses bronzées.

Encore avant la description d'Hanot et Chauffard, Virchow et Brück notèrent que l'hémoglobine en se détruisant donne naissance à un pigment granuleux qui traité par le ferro-cyanure de potassium, suivant la méthode de Perls, donne la réaction caractéristique des sels de fer.

Plus tard Quincke démontre expérimentalement que l'hémoglobine détruite donne naissance en réalité à 2 pigments : l'un traité par le sulfhydrate d'ammoniac donne un sulfure de fer noir, l'autre est brun et reste négatif aux réactifs qui caractérisent les sels de fer.

Quincke donna au pigment ferrugineux le nom d'hémوسидérine. Quelques années plus tard, alors que le complexe anatomo-clinique d'Hanot et Chauffard commence à être mieux connu, Auscher et Lopicque constatent que le pigment isolé par Quincke est un hydrate de fer de formule chimique $2\text{Fe}^2\text{O}^3 \cdot 3\text{H}^2\text{O}$ et ils l'appellent rubigine. La nature de l'autre pigment reste pour le moment inconnue.

Viennent ensuite les recherches de Recklinghausen. Il considère les deux pigments de Quincke, comme étant tous les deux ferrugineux en tâchant d'expliquer la différence vis-à-vis des réactifs qui caractérisent les sels de fer par le fait que le pigment noir contient du fer libre, alors que dans le pigment brun, le fer se trouverait intimement combiné à une substance protéique. Au premier pigment il laisse le nom d'hémوسидérine, l'autre, il l'appelle hémofuchsine.

La présence simultanée de ces deux pigments est considérée aujourd'hui comme très caractéristique de la sidérose viscérale dans la cirrhose bronzée.

Roque, Chalier et Nové Josserand pensent que les 2 pigments sont identiques, mais à un stade différent de l'évolution.

Les recherches récentes de Villaret, Justin-Besançon et Even ont confirmé leur manière de voir.

En effet Villaret et ses collaborateurs constatent que les 2 types des granulations pigmentaires qu'on trouve dans les organes internes et en particulier dans le foie, sont de nature ferrugineuse.

Le pigment ocre ou rubigine d'Auscher et Lopicque se colore en bleu par le ferrocyanure de potassium

suivant la méthode de Perls, l'autre qui reste brun est l'hémofuchsine. Mais à côté de ces 2 pigments, il en existe un autre qui est contenu dans les cellules hépatiques très altérées ; il se colore en vert par le ferrocyanure de potassium (Perls).

Il semble que le mélange de 2 couleurs (bleu + brun) donne en définitive, une teinte verte aux granulations ferrugineuses disséminées dans les préparations.

Cette hypothèse, les auteurs la vérifient de la façon suivante : ils oxydent les coupes avec la solution de Lugol ou acide nitreux (NO^2H), l'eau chlorée ou un autre oxydant quelconque et ils constatent alors que les coupes ainsi oxydées prennent le Perls et toutes les granulations se colorent en bleu.

Donc on peut constater à la fois deux types de granulations pigmentaires : hémossidérine ou pigment ocre et l'hémofuchsine ou pigment brun. Ces deux ordres de granulations sont de nature ferrugineuse et différents surtout par leur degré d'oxydation. Le pigment ocre est plus oxydé que le pigment brun, c'est un sel ferrique, l'hémofuchsine est moins oxydé, c'est un sel ferreux, celui-ci oxydé par un oxydant quelconque donne les mêmes réactions que l'hémossidérine.

*
**

Les granulations ferrugineuses se trouvent dans le foie, le pancréas et dans tous les ganglions. Viennent après, le tissu conjonctif et le système réticulo-endothélial.

Le pigment ocre ou hémosidérine imprègne surtout l'endothélium réticulaire des organes parenchymateux : foie, rate, glandes surrénales, ganglions lymphatiques, le tissu conjonctif et l'adventice des vaisseaux. L'hémofuchsine se trouve en particulier dans les muscles lisses des vaisseaux de l'intestin et dans le muscle cardiaque. Dans le foie le pigment brun se trouve dans des cellules hépatiques très altérées, alors que les cellules qui contiennent le pigment qui donne d'emblée la réaction de Perls, ont une structure d'apparence normale. Et MM. Villaret, Justin-Besançon et Even concluent : « Il y a donc, semble-t-il, une certaine gradation dans le trouble fonctionnel de la cellule hépatique et qui d'ailleurs a une traduction lésionnelle. Il semble que la cellule hépatique au premier degré de cytolysse assurerait encore la fonction d'oxydation, alors que la cellule plus atteinte, en soit devenue incapable ». Nous voyons quelle importance peuvent avoir ces recherches pour l'étude des fonctions hépatiques et du métabolisme du fer.

Les glandes endocrines comme la thyroïde, les surrénales, l'hypophyse, les testicules et les ovaires sont moins envahies par le pigment ferrugineux ; cependant dans des cas où la cirrhose s'accompagne de troubles pluriglandulaires, ces glandes peuvent être très altérées.

Dans la peau, le pigment ferrugineux se trouve dans le chorion dans les acini des glandes sudoripares et dans leurs tubes excréteurs.

Tous les auteurs sont d'accord sur un point : le pigment ferrugineux épargne presque toujours les

reins. Sur 110 cas Siebert ne trouva que 10 fois de l'hémosidérine dans les tubuli contorti des reins. Il s'agit là pour cet auteur, d'une différence capitale entre l'hémochromatose, surcharge pigmentaire au cours des cirrhoses bronzées, et l'hémosidérose, cette dernière étant caractérisée par une surcharge pigmentaire des reins.

Le même auteur signale une autre différence entre l'hémochromatose et la surcharge pigmentaire des organes observée au cours des maladies déglobulisantes (anémie pernicieuse, etc.) (1) : Dans l'hémosidérose, le fer se trouve dans la rate, dans les cellules de Kupffer, dans les cellules hépatiques, dans certaines cellules du tractus intestinal, dans les ganglions lymphatiques et dans la moelle osseuse ; bref, dans les groupes cellulaires qui jouent un rôle dans le métabolisme de l'hémoglobine. Dans l'hémochromatose, les mêmes groupes cellulaires sont infiltrés, mais à côté d'eux il en existe d'autres qui n'ont aucun rôle ni dans la destruction ni dans la régénération des globules rouges : pancréas, hypophyse, surrénales, glandes sudoripares de la peau. La moelle osseuse ne participe que rarement à l'infiltration ferrugineuse.

En somme on constate au cours des cirrhoses avec sidérose viscérale deux sortes de pigments dans les organes internes : l'hémosidérine ou pigment ocre et l'hémofuchsine ou pigment brun. L'affinité de ces 2 pigments est très variable et il semble que l'hémosidérine aurait une prédilection pour les éléments glan-

(1) Cette surcharge pigmentaire est appelée hémosidérose pour la différencier de l'hémochromatose des cirrhoses bronzées.

dulaires, alors que l'hémofuchsine chercherait plutôt les éléments musculaires.

Ayant étudié brièvement la nature du pigment ferrugineux et sa répartition dans les différents organes internes, il nous faut maintenant aborder la question si délicate et si compliquée de la pathogénie de la sidérose viscérale dans les cirrhoses bronzées.

*
**

Les premiers auteurs qui s'occupèrent de la pathogénie du diabète bronzé, accordèrent toute l'importance à l'insuffisance fonctionnelle du foie dans le métabolisme du fer.

Hanot et Chauffard, qui furent les premiers à amorcer la question de la pathogénie du complexe anatomo-clinique décrit par eux, en 1882, sous le nom de « diabète bronzé », admirèrent en premier lieu une lésion qui serait à l'origine du diabète, et en second lieu, une altération du sang et un trouble circulatoire consécutifs à l'artérite diabétique. Ces différents facteurs auraient une influence néfaste sur le foie en y causant des désordres graves auxquels seraient imputables l'énorme production du pigment ferrugineux qui imprègne le foie, puis les différents autres organes internes, par embolies pigmentaires.

Castaigne, Gilbert et Leréboullet (1902) partent eux de la conception que le fait initial qui domine la triade symptomatique du diabète bronzé est l'hyperfonctionnement de la cellule hépatique. Selon Cas-

taigne, la cellule hépatique ne resterait pas passive vis-à-vis de l'infiltration par le pigment ferrugineux, mais elle aurait au contraire un rôle actif — autrement dit, la cellule hépatique acquerrait une aptitude plus grande qu'à l'état normal, pour fixer et retenir le pigment qui lui est apporté.

Puis vient toute une série d'auteurs qui en rejetant les théories précédentes, cherchent à expliquer la sidérose hépatique par l'existence d'une hyperhémolyse dans le sang de leurs malades.

Letulle fut le premier qui, en 1897, émit l'hypothèse que le diabète bronzé devrait être considéré comme une affection dyscrasique dont la lésion essentielle serait constituée par une altération de l'hémoglobine, laquelle grâce à l'hyperglycémie devient plus facilement soluble dans le plasma et donne lieu à la formation du pigment. Ce pigment se dépose dans les différents tissus parenchymateux et si le foie est affecté plus que tout autre organe par cette pigmentation, c'est grâce au rôle prépondérant que normalement il remplit dans la transformation de l'hémoglobine.

Duvernay (1905) explique le mécanisme de la production de la sidérose hépatique, en partant de la conception qu'une hémolyse durable est suffisante pour entraîner une surcharge ferrugineuse des organes. La cellule hépatique passerait par deux périodes : la première caractérisée par un hyperfonctionnement de la cellule hépatique qui tâche de transformer l'hémoglobine mise en liberté ; la seconde période marque la mort de la cellule hépatique fatiguée : elle devient alors passive vis-à-vis du pigment qui l'im-

prègne. Le foie une fois inapte à transformer l'hémoglobine, celle-ci est amenée aux différents organes internes pour subir une transformation analogue à celle de la première période.

Fiessinger et Laurent (1914-1915) rattachent la sidérose à un processus hémolytique d'origine splénique. L'hémolyse entraîne une destruction énorme des globules rouges avec mise en liberté du pigment ferrugineux de l'hémoglobine, qui se dépose dans le foie et successivement dans les organes internes. L'accumulation considérable de fer dans la cellule hépatique serait favorisée par une affinité spéciale de la glande hépatique pour le pigment ferrugineux. L'infiltration est d'autre part entretenue par l'insuffisance d'élimination du pigment par le foie lésé.

Peyton Rous et Oliver (1920) rejettent, eux, les théories de l'hyperhémolyse. Pour eux la cirrhose hépatique d'origine indéterminée produit une perturbation de la fonction de la cellule hépatique. Le foie lésé devient alors incapable de transformer le fer provenant de la destruction physiologique des globules rouges. Le pigment ferrugineux s'accumule alors dans le foie en y donnant la pigmentation caractéristique. Le processus évoluant, le fer déposé dans le foie altère davantage la cellule hépatique. Le résultat de cette infiltration est une réaction de défense vis-à-vis du pigment ferrugineux, réaction se caractérisant par une hyperplasie du tissu conjonctif, qui a son tour produit les perturbations encore plus accentuées de la fonction hépatique, ce qui favorise l'accumulation du pigment. Ainsi se constitue un vrai cercle vicieux.

Achard et Leblanc (1921) s'orientent vers l'hypothèse d'un processus hémolytique, uni à une lésion hépatique préalable, qui serait nécessaire pour que le pigment puisse se déposer d'abord dans le foie et ensuite dans les autres organes.

Ollivier (1925) dans sa remarquable thèse sur les « Cirrhoses pigmentaires » se montre partisan de la conception de l'hémolyse. La mise en liberté de l'hémoglobine serait une condition indispensable pour que le pigment ferrugineux puisse se déposer dans les organes internes. L'altération hépatique aurait une importance capitale dans la production de la sidérose viscérale. En effet, la cellule hépatique lésée serait incapable d'éliminer les produits de la désintégration de l'hémoglobine. La cirrhose est secondaire selon Ollivier, l'hémolyse est le fait primaire. Vient après l'effet de l'action hépato-toxique de l'agent hémolytique, qui donne une surcharge ferrugineuse du protoplasma de la cellule hépatique.

Bork (1928), après une étude anatomo-pathologique d'un grand nombre des cas de cirrhose pigmentaire, arrive à la conclusion suivante : les causes toxiques variables (alcoolisme, tabagisme, saturnisme, intoxication intestinale) lèsent la glande hépatique qui devient incapable de transformer le fer qui lui est normalement apporté. Le pigment retenu dans le foie s'y accumule. Cette accumulation très forte du pigment arrive à disloquer la cellule hépatique et en s'associant à la substance toxique déterminante donne lieu à une prolifération du tissu connectif et à la cirrhose hépatique.

Tous ces auteurs considèrent que le diabète est dû à une altération du pancréas ou du foie par la surcharge pigmentaire, associée selon Claude et Sourdel à une insuffisance des glandes endocrines.

ÉTUDE CRITIQUE

De l'étude précédente de la pathogénèse de la sidérose viscérale, il résulte que les différents auteurs admettent tour à tour :

- 1° Le diabète comme cause de la sidérose viscérale;
- 2° La cirrhose hépatique comme cause de la sidérose et du diabète ;
- 3° La sidérose comme cause de la cirrhose hépatique et du diabète.

Disons quelques mots sur chacune de ces hypothèses :

La première, qui tend à faire du diabète un appui au processus morbide, ne mérite plus de longues discussions.

En effet, pour que ce mécanisme de la sidérose viscérale, c'est-à-dire le diabète, puisse être admis, il faudrait avant tout que le diabète puisse être décelé chez tout malade atteint de cirrhose bronzée et qu'il apparaisse, ce qui est capital, comme premier symptôme de celui-ci. Or on sait aujourd'hui que le diabète est loin d'être un symptôme constant au cours

des « cirrhoses bronzées ». Il peut survenir tardivement au cours de l'évolution de la maladie, même quelques instants avant la mort.

La seconde hypothèse rend la cirrhose responsable de l'apparition de la sidérose viscérale et du diabète. Le foie lésé par une substance toxique deviendrait cirrhotique, d'où résulte une altération très grave de la fonction hépatique et en particulier de la fonction martiale du foie ; le pigment ferrugineux non transformé serait successivement retenu et s'accumulerait dans le foie et ensuite dans différents organes internes. Le diabète survient soit à la suite d'une lésion pancréatique causée par la surcharge pigmentaire, soit à la suite d'un trouble de la fonction glycogénique du foie.

Il existe, et on le comprend très bien, une objection très grave à cette hypothèse : la cirrhose hépatique étant relativement fréquente, pourquoi la sidérose est-elle au contraire si rare ?

Enfin viennent les auteurs, partisans de l'hypothèse de la sidérose viscérale comme cause déterminante de la cirrhose et du diabète. A cette hypothèse, qui fut soutenue par Anschutz et après par Ollivier, on peut objecter que le mécanisme par lequel le pigment fait dégénérer la cellule n'est pas bien clair, d'autant plus que presque constamment la cellule hépatique apparaît à l'examen histologique, bien conservée au point de vue morphologique et tinctorial.

La pathologie expérimentale a à son tour apporté des données à la contribution de la question.

En se basant sur le fait que l'injection du sang dans

le péritoine ou sous la peau, ou l'injection des sels solubles de fer détermine chez des animaux en expérience, un dépôt de pigment ferrugineux dans le foie, Peyton Rous et Oliver reprirent les recherches dans cette direction. Ils expérimentèrent sur deux lapins auxquels ils injectèrent quotidiennement 10 à 15 cc. de sang citraté prélevé à un lapin normal. Après 3 à 4 semaines, les animaux furent sacrifiés et il fut possible de constater une légère sidérose de la moelle osseuse et des ganglions abdominaux. Dans la rate, on voyait de nombreux phagocytes englobant les détritits des globules rouges. Le foie ne présenta aucune altération pigmentaire. Après deux mois d'expérience, on pouvait mettre en évidence dans le foie et dans les reins une minime infiltration ferrugineuse. Après quatre à six mois, le foie commençait à présenter une légère augmentation de volume et un début de prolifération du tissu conjonctif. Le fer commença alors à se déposer en grandes quantités dans le foie, mais il s'y trouva simplement sous forme du pigment brun négatif aux réactifs des sels de fer. Les granulations furent surtout abondantes à la périphérie de la cellule hépatique, dans les cellules de Kupffer et dans les capillaires sanguins.

Un fort dépôt d'hémosidérine sous forme de grosses granulations se trouva dans la rate, laquelle présentait, en outre, une atrophie des follicules. Les reins étaient fortement imprégnés par le pigment ferrugineux.

La moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le myocarde étaient aussi pigmentés.

Dans la peau, le pigment ferrugineux se voyait uniquement dans le chorion. La peau d'un lapin blanc est devenue brune.

L'hémosidérose humaine a-t-elle des facteurs communs avec cette sidérose expérimentale ?

Une première différence est à noter : La cirrhose manque presque toujours dans la sidérose expérimentale ; le diabète aussi. Une autre différence entre la sidérose viscérale expérimentale et celle de la cirrhose bronzée : la cirrhose bronzée avec sidérose viscérale est une maladie qui aboutit fatalement à la mort, alors que la forme expérimentale de la sidérose est compatible avec une survie très longue, les animaux en expérience ne présentant aucune manifestation morbide.

En résumé : certains auteurs sont arrivés à produire chez les animaux, en leur injectant du sang, des lésions qui sont par quelques points semblables à la sidérose viscérale qu'on observe chez des malades atteints de cirrhose bronzée. Mais les différences qui existent entre la sidérose expérimentale et la pathologique nous obligent à dire que bien qu'on puisse invoquer chez des animaux, une énorme destruction du sang comme cause de cette sidérose, il semble qu'elle ne puisse pas être considérée comme suffisamment fondamentale, pour pouvoir dire qu'une hémolyse exagérée puisse être à la base de l'infiltration pigmentaire si fréquente au cours de la cirrhose bronzée.

Cependant arrêtons-nous encore un peu sur l'hypothèse de l'hyperhémolyse qui mérite d'être attentive-

ment examinée, car elle est soutenue par plusieurs auteurs.

Les auteurs qui admettent cette hypothèse se basent sur l'existence d'une diminution de la résistance de globules rouges ou sur la présence d'hémolysines dans le sang.

Cependant les recherches successives ont au contraire démontré, qu'aucune altération de la résistance globulaire ne se voyait au cours de la cirrhose bronzée. La recherche d'hémolysines reste également négative.

La résistance globulaire reste normale ou est légèrement diminuée dans quelques cas, mais elle peut être aussi augmentée, comme nous montrent les résultats des différents travaux sur la question.

Even apporte dans sa thèse 12 observations de cirrhoses bronzées avec examen hématologique complet. La recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées lui avait donné une résistance globulaire normale dans deux cas, une résistance légèrement diminuée dans quatre cas, légèrement augmentée dans cinq cas.

Ces constatations ne sont évidemment pas favorables à l'existence au cours des cirrhoses bronzées avec sidérose viscérale d'un processus hémolytique semblable à celui qu'on constate dans les ictères hémolytiques ou au cours de l'anémie pernicieuse.

Certes les auteurs qui sont des ardents défenseurs de l'hypothèse de l'hémolyse et surtout Brulé, prétendent, et personne ne peut le nier d'une façon formelle, qu'un phénomène d'hémolyse qu'on peut ob-

server *in vivo* est bien différent de celui que nous avons l'habitude de mettre en évidence avec nos preuves de laboratoire. Résultat : une hémolyse peut exister dans le sang vivant bien qu'il soit difficile à la démontrer *in vitro*.

Il n'en reste pas moins vrai qu'il appartient aux tenants d'une théorie hématogène d'apporter les précisions et les faits plus complets, l'explication de la fragilité globulaire étant seule responsable, étant trop simpliste.

D'autre part, la diminution de la résistance globulaire ne s'accompagne pas toujours d'une infiltration pigmentaire et Villaret et ses collaborateurs l'ont bien démontré les temps derniers : l'intoxication des animaux par l'acétate de cobalt diminue la résistance globulaire et produit même une cirrhose hépatique, sans entraîner d'infiltration pigmentaire des organes internes.

Enfin pour pouvoir admettre l'hémolyse, il faudrait qu'on trouve soit une diminution du nombre des globules rouges, soit les signes de leur régénération. Ces testes font généralement défaut dans la cirrhose bronzée.

Mais on peut trouver dans la littérature médicale, des cas (Bork, Murri) où une anémie typique avait pu être constatée. Köhl trouve dans un cas, une destruction du sang accompagnée d'une régénération globulaire. Une diathèse hémorragique manifeste exista dans le cas de Hinderlang sous forme de maladie de Werlhof. Dans les autres observations, Herzemberg,

Hintze, Albot citent des hémorragies gastriques et intestinales.

Par contre, il existe un nombre considérable de cirrhoses bronzées avec sidérose viscérale constatée à l'autopsie, sans moindre trace ni d'anémie, ni d'hémorragie.

Nous pouvons donc conclure que dans la plupart des cas, le dépôt du pigment ferrugineux dans les organes internes, ne correspond à aucune diminution du nombre des globules rouges dans le sang et que d'autre part, dans les cas où les signes d'anémie et d'hémorragie ont pu être mis en évidence, la formation du pigment ferrugineux a été d'une importance tout à fait secondaire. Dans ces cas, le sang épanché avait été absorbé, sous forme de sidérine, par les ganglions lymphatiques, contribuant éventuellement à la production du processus de l'hémosidérose généralisée.

En outre dans l'anémie pernicieuse et dans l'ictère hémolytique où la destruction du sang est énorme, on peut trouver (et nous l'avons déjà mentionné en étudiant la localisation de l'infiltration pigmentaire dans les cirrhoses bronzées) de l'hémosidérine dans les organes internes, mais sa quantité et son siège sont différents de ceux de la cirrhose pigmentaire.

Ayant exclu le diabète, la cirrhose et l'hémolyse de la pathogénèse de la sidérose viscérale qu'on constate au cours du complexe morbide, décrit par Hanot et Chauffard, certains auteurs, et surtout Michélazzi et Eppinger, tentent de construire une nouvelle théorie qui pourrait résister à la critique.

C'est la théorie réticulo-endothéliale.

En effet n'ayant pas admis l'hémolyse comme cause de l'infiltration pigmentaire constatée dans les cirrhoses pigmentaires, ces auteurs ont dirigé ces recherches vers le métabolisme physiologique du fer. Ils ont pensé que le système, sous la dépendance duquel se trouve ce métabolisme, pourrait être troublé.

Ils partent de la constatation que dans presque toutes les observations de cirrhoses bronzées avec sidérose, on ne trouve pas de fer dans les matières fécales, ni dans l'urine. Il s'agit par conséquent d'une impossibilité de l'élimination de la molécule ferrugineuse.

Or un sujet absorbe par l'alimentation une quantité de fer qui varie entre 10 à 20 mmgr. par jour; on sait d'autre part que dans la cirrhose bronzée, le foie à lui seul en contient environ 30 à 40 gr. Il s'en suit donc (en admettant même que les autres organes ne participent pas à l'infiltration pigmentaire), qu'il faut un temps extrêmement long pour que 30 gr. de fer puissent se déposer dans le foie. Enfin étant donné la durée de la maladie qu'on considère comme assez courte, on est forcé d'admettre que le fer déposé peut être d'origine alimentaire, mais il est surtout de provenance sanguine, donc il faudrait nécessairement admettre la conception d'une hyperhémolyse sanguine.

Or les auteurs partisans de la théorie réticulo-endothéliale pensent que le fait d'une importance capitale est justement la durée extrêmement longue de la maladie.

En effet (ce qui est très vrai) nous ne sommes jamais fixés sur le début de la cirrhose bronzée, la colo-

ration de la peau pouvant survenir très tard, de même le diabète et nous savons qu'il existe des cirrhoses avec sidérose viscérale, qui sont les trouvailles de l'autopsie, l'infiltration pigmentaire des organes ne s'étant manifestée pendant la vie par aucun symptôme spécial. La cirrhose peut être discrète et compatible avec une vie quasi normale; le malade ne s'aperçoit pas qu'il en est atteint, et ne consulte le médecin que quand la maladie est à son évolution complète, voire même à son stade final.

Un fait curieux est encore à noter : les fonctions du foie étudiées par différents auteurs, demeurent longtemps peu modifiées, et Widal, Abrami et Jancovesco qui préconisèrent l'épreuve de l'hémoclasie digestive comme teste de l'insuffisance hépatique, examinèrent 36 cas de cirrhoses hépatiques avec résultats positifs ; le seul cas où le résultat fut négatif était le cas d'une cirrhose bronzée.

Il résulte de cette constatation, concordante du reste avec les examens anatomo-pathologiques, que la cellule hépatique conserve bien ses propriétés morphologiques, tinctoriales et fonctionnelles pendant un temps très long et ne succombe que quand la surcharge pigmentaire atteint un degré extrêmement élevé.

La recherche du fer dans le sang montre un taux normal ou peu supérieur à la normale.

Dans les urines et dans les fèces on ne trouve également qu'une quantité négligeable de ce métal.

En conséquence, Michelazzi admet que le fer, par une altération particulière des organes destinés à sa

transformation, ne peut pas être éliminé normalement, d'où son accumulation dans les organes internes. Il croit que le défaut de l'élimination du fer n'est pas due à une avidité pathologique plus grande du foie pour la molécule ferrugineuse, mais bien au contraire à une impossibilité de la part du foie de l'éliminer, impossibilité due à un défaut de sa transformation.

Par suite de la longue durée de la maladie, de minimes quantités de fer apportées aux différents organes, produiraient par leur seule présence une dégénérescence de la cellule hépatique, en l'imprégnant, et une prolifération du tissu conjonctif intercellulaire qui aboutit à la longue à une cirrhose hépatique.

Le diabète est dû à une atrophie des îlots de Langerhans et à une altération du foie consistant en ce qu'il perd la propriété de fixer du glucose et d'en faire du glucogène.

A l'appui de sa théorie, Michelazzi cite les cas, où l'on a trouvé un dépôt pigmentaire ferrugineux dans les organes internes, non imputable à une cause hémolytique.

Il existe en effet une observation de Herzemberg dans laquelle il apporte le cas d'un individu mort accidentellement, et chez lequel on a trouvé à la table d'autopsie un début de pigmentation des viscères. Le tissu conjonctif du foie était à peine hyperplasié.

Deux cas semblables ont été décrits par Hintze, mais cet auteur ne s'était pas préoccupé d'en donner l'explication.

En se basant sur la durée très longue de la mala-

die, sur l'absence de l'hémolyse, sur le défaut de l'élimination du fer, sur la conservation relative des fonctions hépatiques et sur le fait qu'une petite quantité de fer est normalement apportée au foie, les auteurs croient que la raison de la pigmentation des organes internes au cours de la cirrhose bronzée doit être cherchée dans l'altération constitutionnelle d'un système cellulaire qui préside à la transformation de la molécule ferrugineuse.

On sait aujourd'hui que dans des conditions normales, une quantité de fer à peu près égale à celle introduite par l'alimentation est expulsée par un individu normal pendant les 24 heures.

D'autre part (le fer provenant de l'alimentation et de la désintégration de l'hémoglobine) la question qui se pose est de savoir si le fer qui imprègne les organes, dérive du fer alimentaire ou de celui de l'hémoglobine, ou enfin de ces deux sources à la fois.

On comprend facilement que la formule hémato-logique étant normale (ce qu'on trouve presque toujours dans la cirrhose bronzée) tout le fer provenant de l'hémoglobine et de l'alimentation, ne peut pas se déposer dans les organes, parce que dans ce cas on se trouverait en face d'une anémie par manque de fer, anémie considérée alors non comme la cause, mais comme l'effet de la sidérose viscérale.

Il est enfin difficile à dire si ce fer provient d'une autre source que de l'hémoglobine ou de l'alimentation. Le métabolisme du fer est à l'heure actuelle encore très mal connu et il est impossible de se faire sur ce point, avec conviction, une opinion même critiquable.

En somme les auteurs de la théorie réticulo-endothéliale n'admettent pas une lésion hépatique dans le sens d'Hanot et Chauffard et due à une cause toxique, ni une avidité plus grande du foie pour le fer qui lui est apporté selon Gilbert et Castaigne, ni une hyperhémolyse selon Duvernay et les auteurs qui lui succèdent, mais ils pensent à une dysgénèse pigmentaire d'origine constitutionnelle qui serait à la base de la sidérose viscérale qu'on constate au cours des cirrhoses pigmentaires.

Cette hypothèse de Michelazzi, sortie de l'observation clinique, se rapproche de l'hypothèse soutenue par Eppinger qui admet que « l'hémochromatose est due à une diathèse, au cours de laquelle, à côté des autres troubles, certains éléments endothéliaux — qu'il appelle sidérocytes — auraient perdu la faculté de rendre assimilable la molécule ferrugineuse libérée, comme ceci semble se passer dans des conditions normales ». Le fer ne pouvant pas être assimilé par l'organisme, son export est ralenti, d'où encombrement des organes internes.

Ces hypothèses se trouvent confirmées en partie par les cas apportés par Herzemberg et plus tard par Wegner et Uhlenbrück, où ces auteurs constatent une hémochromatose familiale. Wegner cite une observation de deux frères, atteints d'une hémochromatose familiale ; l'un d'eux présenta en outre une coloration grisâtre des téguments. Leur père présenta lui aussi une pigmentation de la peau et mourra d'une affection hépatique. Dans un de ces cas l'autopsie avait montré une sidérose généralisée.

Frisch constate à l'autopsie de son malade un dépôt typique du pigment ferrugineux dans tous les organes et une cirrhose du foie et du pancréas. Les 7 frères de ce malade présentaient dès la naissance une coloration plombée de la peau. Chez trois d'entre eux, la présence d'une cirrhose hépatique avait pu être constatée pendant la vie.

Des cas semblables ont été apportés par Uhlenbrück.

La cirrhose bronzée apparaît généralement à l'âge moyen de la vie et cela dépend, selon les auteurs, de l'altération des organes internes, foie et pancréas, ce qui rend possible l'apparition du diabète pour lequel les malades viennent le plus souvent consulter le médecin. Mais il serait logique d'admettre que déjà depuis plusieurs années, le dépôt du fer avait débuté dans les organes internes.

Certes, le système cellulaire qui préside (d'après les partisans de la théorie réticulo-endothéliale) au métabolisme de la molécule ferrugineuse n'est pas facile à trouver à l'heure actuelle.

Un autre point est à éclaircir : nous savons que dans les antécédents des malades atteints de cirrhose bronzée on retrouve assez souvent divers agents toxiques (alcool, tabac, plomb, désordres nutritifs) ; quelle importance doit-on attribuer à ces éléments dans la genèse du processus morbide d'Hanot et Chauffard ?

L'alcoolisme, existant très souvent dans les antécédents des malades pourrait faire croire qu'il existe un rapport entre l'intoxication éthylique et la cirrhose bronzée. Cependant l'alcoolisme donne beaucoup

plus souvent des cirrhoses banales, la cirrhose bronzée est au contraire très rare.

Dans les recherches récentes, Dominici montre que chez les cirrhotiques banaux, le fer sanguin est légèrement augmenté, et qu'on peut trouver une certaine quantité d'hémosidérine dans le foie, mais beaucoup moindre que dans le foie d'un cirrhotique pigmentaire.

Donc si dans la cirrhose banale du foie on peut trouver un trouble si faible qu'il soit du métabolisme du fer, il semblerait logique d'admettre que la fonction martiale du foie suit parallèlement le sort des autres fonctions gravement atteintes dans la cirrhose banale, quand elle arrive à son stade ultime.

En admettant une origine constitutionnelle de la cirrhose pigmentaire, les auteurs attribuent aux différentes substances toxiques, une action aggravante du processus morbide. Les éléments cellulaires destinés à la transformation du fer ne seraient pas toujours complètement inactifs, mais seulement moins aptes, par suite de la cause constitutionnelle, à leur fonction. Or les agents toxiques agissant pendant un temps très long pourraient amener une impotence complète de ces éléments.

Les auteurs de la thèse réticulo-endothéliale tâchent d'expliquer également une série de faits qui restent encore obscurs : l'absence de diminution des globules rouges et le défaut de l'élimination du fer au cours des cirrhoses bronzées avec sidérose viscérale. Pour ces auteurs, la molécule ferrugineuse déviée de son métabolisme physiologique se dépose en petites quan-

tités pour donner lieu après un temps très long à l'infiltration pigmentaire des organes.

Résumons alors cette étude si complexe de la pathogénie de la sidérose viscérale :

1° La durée du processus morbide est vraisemblablement beaucoup plus longue qu'on ne le croyait ;

2° Les symptômes se succéderaient d'une façon suivante :

Infiltration pigmentaire ;

Cirrhose du foie ;

Diabète.

3° Le diabète est secondaire et il n'est pas nécessairement présent dans le cadre nosographique des cirrhoses bronzées. Il doit être considéré comme dû à une lésion pancréatique et à une lésion hépatique.

4° L'infiltration pigmentaire n'est pas due à une hyperhémolyse, la cirrhose pigmentaire étant bien différente au point de vue clinique et anatomopathologique de l'hémossidérose des maladies déglobulissantes comme l'anémie pernicieuse et l'ictère hémolytique.

5° Nous devons considérer la cirrhose pigmentaire comme due à un trouble du métabolisme physiologique du fer.

6° Ce trouble ne doit pas être attribué à une lésion hépatique, mais à une incapacité ou à une capacité moindre constitutionnelle, d'un certain groupe de cellules destinées à la transformation et à l'élimination du fer, cellules appartenant probablement au système réticulo-endothélial. Il s'agit d'un phénomène

de dysgénèse pigmentaire d'origine constitutionnelle.

7° Les substances toxiques notées dans les antécédents des malades ont une action aggravante dans la génèse du processus morbide, vu que les éléments qui président au métabolisme de la molécule ferrugineuse sont constitutionnellement moins aptes à son élaboration et à son élimination.

8° Les deux pigments qu'on trouve dans les organes internes sont de nature ferrugineuse, mais à un différent degré d'oxydation.

Telles sont les hypothèses qui tâchent d'expliquer la pathogénie de la sidérose viscérale au cours de la cirrhose bronzée.

La dernière théorie que nous avons développée un peu longuement, parce qu'elle présente actuellement de nombreux adeptes surtout à l'étranger, et qui attribue à un trouble du système réticulo-endothélial, d'origine constitutionnelle, les symptômes de la cirrhose bronzée, ne résiste pas non plus à la critique.

Car il faudrait de prime-abord démontrer quel est ce système cellulaire qui préside à la transformation et à l'élimination de la molécule ferrugineuse. En second lieu, supposons que ce système est normal, quel est le résultat de la transformation de la molécule ferrugineuse dans des conditions physiologiques, autrement dit, comment se présente la molécule ferrugineuse après la transformation normale par ce système cellulaire. Les auteurs passent sous silence ces questions. D'autre part, nous savons d'après les examens anatomo-pathologiques assez minutieux que le système réticulo-endothélial n'est pas plus surchargé

par le pigment ferrugineux que les autres organes, alors qu'il devrait l'être d'une façon très forte.

Et la question se complique de plus en plus. Tout récemment, Y. Taylor, D. Stiven et E.-W. Reid en expérimentant sur les chats dépancréatés (ces animaux supportant très longtemps cette opération) ont vu chez un animal glucosurique sacrifié 8 mois après dépancréatation absolument totale, sans avoir reçu d'insuline, une sidérose massive, mais sans cirrhose. Le pigment ferrugineux se trouvait partout, reins compris. Ces auteurs notent en plus, sur les coupes du testicule, des lésions d'artérite et une aspermie totale. Ce fait expérimental est à rapprocher aux observations cliniques, sur le diabète bronzé avec troubles endocriniens, résumées récemment par Fournet dans sa thèse inspirée par M. Rathery.

Il est évidemment trop tôt pour tirer une conclusion de ces intéressantes recherches des auteurs américains, mais l'avenir nous apprendra peut-être que c'est le pancréas qui tient sous sa dépendance le métabolisme du fer dans l'organisme, comme c'est le cas pour la molécule hydro-carbonée.

Mais à l'heure actuelle, l'étude du métabolisme du fer n'étant pas encore mise au point, la pathogénie de la cirrhose pigmentaire est basée sur les hypothèses que chacun peut admettre ou rejeter suivant, — qu'on nous passe l'expression — son goût personnel.

CHAPITRE V

LES MÉLANODERMIES

A) *La mélanogénèse en général*

L'accord existe aujourd'hui sur le fait que la mélanine est un produit amino-acide soufré et que deux acides aminés, plus particulièrement la thyrosine et la dopa, sont capables de donner, sous l'influence d'un ferment oxydant, des pigments mélaniques artificiels, tout à fait comparables aux mélanines naturelles. Il faut tenir compte également de ce fait que l'adrénaline, produit de sécrétion des surrénales a une formule très rapprochée des deux acides aminés ci-dessus.

Plus ou moins abondant suivant les individus et chez un même individu suivant les régions, le pigment mélanique est très abondant chez le nègre, chez qui il existe surtout dans les couches profondes de l'épiderme. Alors que chez le nègre ce pigment est visible à l'œil nu, chez le blanc l'imprégnation argentine est nécessaire pour pouvoir étudier sa localisation exacte.

Le pigment mélanique apparaît chez l'homme sous

forme de granulations noirâtres insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, les acides minéraux même concentrés. Il se dissout dans les alcalis à chaud. La mélanine réduit l'acide osmique et se colore en brun foncé, et les sels d'argent en se colorant en noir intense.

Meirowski, Masson et Bruno Bloch ont montré que le siège constant du pigment mélanique est l'assise basilaire de l'épiderme appelée aussi couche génératrice ou stratum germinativum. Disposées en une assise unique, la principale fonction apparente de cellules qui la constituent est de donner naissance aux diverses couches superposées de l'épiderme et de le renouveler ainsi constamment par la base, alors qu'il s'exfolie par sa superficie. Les cellules de la couche basale contiennent donc, en substance dans leur protoplasme, la matière des granulations de kératohyaline, qui apparaîtront au-dessus de la couche de Malpighi. Il s'agit en somme d'une sorte de glande à sécrétion externe, dont le produit s'élimine avec la cellule glandulaire elle-même et le vernis corné de la peau est le produit de cette sécrétion.

Mais en réalité, l'assise basilaire de l'épiderme malgré son apparente simplicité, comporte deux variétés d'éléments cellulaires : la cellule basale cylindrique ou prismatique, et la cellule rameuse de Langerhans découverte par cet auteur en 1868. Les cellules de Langerhans présentent un noyau et des prolongements nombreux et ramifiés. Le corps de la cellule est situé dans la couche basilaire, ordinairement au contact de la basale. Ce corps émet de toutes parts de

déliçats prolongements qui s'insinuent et se ramifient entre les cellules malpighiennes.

Chaque cellule de Langerhans entre par ses prolongements en rapport avec un groupe de cellules malpighiennes.

Pour Bruno Bloch et Masson, la cellule basale et plus encore la cellule rameuse de Langerhans paraissent jouer un rôle primordial dans la sécrétion de la mélanine.

En 1914, Bittorf constate qu'il suffit de placer un fragment de peau d'un addisonien, prélevé soit à l'autopsie, soit par biopsie, à l'étuve, à 37° au contact des solutions faibles d'adrénaline ou de thyrosine, pour voir cette peau se pigmenter très rapidement, plus rapidement qu'une peau normale, dans les mêmes conditions, ou qu'une peau d'un addisonien dans l'eau physiologique pure. Il conclut donc que chez les addisoniens, la peau est riche en ferment-oxydase qui en agissant sur un corps analogue à l'adrénaline ou à la thyrosine donnerait de la mélanine. Cette oxydase pourrait se trouver en quantité normale, alors que les corps destinés à être oxydés par elle seraient apportés en excès au niveau du stratum germinativum.

Viennent ensuite les recherches de Bruno-Bloch (1916).

Bruno-Bloch poursuivant les recherches de Bittorf se sert au lieu de l'adrénaline ou de la thyrosine, d'une substance chromogène qu'il appelle la dopa, abréviation de dioxyphénylaniline, d'une formule chimique très proche de la thyrosine.

Les coupes de la peau normale plongées dans une

solution de dopa à 1 à 2 % pendant 24 heures à la température ordinaire, montrent à l'examen microscopique, des cellules de la couche basale de l'épiderme extrêmement noires. Ces cellules contiennent donc probablement une oxydase, qui au contact d'un chromogène qui dans le cas donné était la dopa, se transforme en pigment mélanique qui donne le teint noir aux cellules de la couche basale de l'épiderme.

Bruno Bloch appelle ces cellules, mélanoblastes, pour les différencier des mélanophores, cellules du derme qui ne renferment pas d'oxydase mélanogène. Elles sont dopa-négatives et si quelques-unes d'entre elles sont colorées, c'est grâce au pigment mélanique qui leur est tout simplement apporté des mélanoblastes.

Les mélanoblastes sont actifs, les mélanophores passifs.

La dopa agit également sur la peau *in vivo* ; il suffit seulement d'en abraser la couche superficielle et d'appliquer une solution de dopa sur la peau ainsi dépourvue de sa couche de Malpighi (ce qui laisse un accès plus facile au stratum germinativum) pour y voir apparaître une coloration noire intense.

Il s'agit donc ici encore d'une oxydation de la dopa, appliquée sur la peau vivante, par une oxydase qui se trouve dans la couche basale de l'épiderme.

D'autre part, une peau privée de sa couche basale ne noircit pas après application de la dopa. Les cellules basales seraient donc seules porteuses de l'oxydase mélanogène ou dopa-oxydase.

Parmi les cellules basales les cellules de Langer-

hans sont les plus pigmentées ; elles sont de véritables mélanoblastes, les cellules basales étant dopa-positives grâce à leur étroit voisinage avec les cellules de Langerhans. La dopa y colore non seulement le noyau mais aussi le cytoplasma cellulaire qui devient gris et même noir. Pour Bruno-Bloch le cytoplasma est riche en une substance amorphe, un ferment oxydase thermolabile qui agissant sur un chromogène incolore représenté par la dopa, produit une mélanine — la dopa-mélanine de Bloch.

La dopa-réaction est toujours négative dans les épidermes dépourvus de pigmentogénèse (albinos, cheveux blancs, cicatrices dépigmentées, vitiligo, canitie). La dopa-réaction est également négative dans les cellules du derme, d'où la conclusion de Bruno Bloch que ces cellules ne sont pas capables d'élaborer le pigment et si elles sont pigmentées c'est qu'elles l'ont reçu de la couche basale de l'épiderme : elles sont simplement « tatouées » par le pigment mélanique, suivant l'expression de Masson.

Le problème qui se pose maintenant est de savoir quel est et d'où provient le chromogène qui donne normalement in vivo, en s'oxydant, le pigment mélanique.

1) *Théorie humorale de la mélanogénèse.* — En se basant sur la réaction de la dopa, Bruno Bloch et ses élèves prétendent que la formation du pigment normal de l'épiderme est le résultat d'un processus de fermentation et d'oxydation.

Un corps qui peut être la dopa ou un acide aminé

très voisin, est apporté aux cellules basales par le courant lymphatique et trouve là, une sorte de dopa-oxydase, qui le transforme en pigment mélanique. Le chromogène ou pro-pigment serait donc d'origine humorale et non formé, par conséquent, par les cellules épidermiques.

2) *Théorie cellulaire de la mélanogénèse.* — Contrairement à cette conception, Meirowski, en se basant sur son expérience classique, soutient la théorie cellulaire de la mélanogénèse : Meirowski abandonne dans une étuve en présence d'air, des lambeaux de peau préalablement exposés aux rayons ultraviolets, et il observe le noircissement intense de l'épiderme à l'exclusion du derme.

Une autre expérience de Meirowski montre que les fragments de peau d'addisoniens dans les mêmes conditions, augmentent en pigmentation pendant 5 jours après la mort, alors que le phénomène ne se produit pas chez les sujets morts d'une autre maladie.

Il semble donc que la circulation plasmatique n'est pas nécessaire pour la pigmentogénèse et que les cellules de l'épiderme soient capables à elles seules de fabriquer le pigment cutané et que dans certaines conditions (influence des rayons ultraviolets, maladie d'Addison) cette capacité soit très marquée.

Meirowski pense que les cellules pigmentaires de la peau fabriquent leur pigment elles-mêmes et de toutes pièces et que le noyau cellulaire duquel le chromogène tire son origine joue un rôle primordial dans la mélanogénèse.

3) *Théorie du réseau tropho-mélanique ou réticulo-endothélial.* — Cette théorie soutenue par l'école de Strasbourg avec Borrel, Masson et Pautier, est en quelque sorte intermédiaire aux conceptions ci-dessus. Les promoteurs de cette théorie admettent qu'il y a un rapport intime entre la pigmentation épidermique et les cellules de Langerhans, et Borrel a pu vérifier que seules les cellules épidermiques en rapport avec des prolongements langerhansiens sont pigmentées. Les choses se passent comme si le pigment formé par les cellules rameuses était inoculé aux cellules basales à l'aide de leurs prolongements. Le pigment ne naît jamais en dehors des cellules et s'il paraît libre parfois, c'est que les cellules qui le contenaient ont été détruites.

Mais la pigmentogénèse étant continue, les cellules pigmentaires doivent renouveler les matières premières qu'elles transforment. Ces matières viennent du milieu intérieur par les dernières arborisations vasculaires des papilles et sont transportées aux cellules mélanogènes par le plasma interstitiel qui circule dans les espaces intercellulaires traversés par les filaments d'union de l'épiderme.

Mais il existe une seconde voie d'apport. Elle est constituée par un réseau continu des cellules conjonctives raccordées superficiellement aux cellules de Langerhans. D'après Masson, le contenu de la cellule de Langerhans est en rapport avec le contenu de ces cellules conjonctives sous-jacentes.

Les apports vers la surface sont compensés par des décharges vers la profondeur et les mélanophores du

derme en sont les témoins. C'est pourquoi Masson considère la cellule de Langerhans comme réalisant la continuité cytoplasmique entre le derme et l'épiderme.

Pour Bruno Bloch, la cellule de Langerhans présente le mélanoblaste typique qui n'est qu'une différenciation de la cellule basale en pleine activité.

Le nombre des cellules de Langerhans s'accroît beaucoup sous l'action d'agents, tels que les rayons ultraviolets qui sont capables d'augmenter la formation du pigment mélanique. Et Bruno-Bloch conclut : « nous pouvons donc considérer chaque cellule de la couche basale comme un mélanoblaste en puissance et dès lors l'image de la cellule rameuse de Langerhans nous apparaît comme le résultat de l'exaltation de la fonction mélanogénétique et non pas comme l'expression d'un état permanent ».

De cette courte étude de la mélanogénèse physiologique, il résulte que normalement au niveau de la peau se produit un travail d'oxydation d'une substance chromogène, par un oxydant, laquelle substance ainsi oxydée constitue la mélanine.

On considère la glande surrénale et le sympathique comme régulateurs de cette pigmentogénèse : la glande surrénale détruirait et transformerait en effet normalement les substances pigmentogènes en excès ; dans certaines conditions pathologiques ces substances s'accumuleraient dans les tissus et surtout dans la peau où sous l'influence d'un ferment, elles se transformeraient en mélanine.

Nous verrons dans les lignes qui suivent que la question n'est pas si simple. Pour le démontrer nous

allons étudier la mélanodermie chez les addisoniens, ensuite chez les basedowiens et nous finirons par l'étude de la mélanodermie qui intéresse notre sujet de thèse, c'est-à-dire celle des cirrhoses bronzées.

B) *La mélanodermie dans la maladie d'Addison*

Pour Bruno Bloch, la mélanodermie des addisoniens paraît due non pas à une exagération de l'action des oxydases de la peau mais à l'apport exagéré des matières pigmentogènes. Ces matières, Bruno-Bloch les considère comme pouvant être des acides aminés mélanogènes, en particulier la thyrosine laissée inutilisée par les surrénales lésées.

Cependant les recherches de Loeper et de ses collaborateurs ne sont pas favorables à cette hypothèse. Ces auteurs ont en effet trouvé un taux d'amino-acides normal ou inférieur à la normale chez les addisoniens et une surrénalectomie chez les animaux (chien, lapin, cobaye) leur avait donné le même résultat : un abaissement du taux d'amino-acides dans le sang de l'animal en expérience.

D'autre part, la mélanine étant une substance riche en soufre, les mêmes auteurs ont cherché à établir le taux du soufre dans le sang des addisoniens. Ce taux est augmenté, et on peut le trouver dans certains cas augmenté de 50 %, portant surtout sur le soufre non oxydé. Ils concluent donc que la suppression fonctionnelle ou expérimentale des surrénales accroît la thié-

mie et que l'accroissement porte surtout sur le soufre neutre.

Loeper, Decourt et Tonnet ont également montré que l'artère surrénale est normalement plus riche en soufre que la veine, ce qui constitue une preuve que la surrénale transforme, fixe et retient vraisemblablement le soufre qui circule dans le sang, contribuant ainsi à la régulation de la mélanogénèse.

L'insuffisance surrénale laisserait au contraire dans le sang circulant, l'excès du soufre que les glandes ne fixent plus.

Mais quel rôle devons-nous attribuer au soufre dans la formation de la mélanine, autrement dit comment se fait-elle aux dépens du soufre si nous tenons à appliquer ici la théorie de Bruno-Bloch ?

Une réponse ingénieuse a été donnée par Bory. Pour lui, il existe dans la peau une glande pigmentaire dont la sécrétion, normalement faible dans les races blanches, s'exagère sous l'influence de diverses causes. La peau et la surrénale fixent une grande quantité de soufre et comme elle, la peau fabrique du pigment.

Etant donné que le pigment mélanique est très voisin de l'adrénaline, il soupçonne la glande de la peau d'avoir quelque parenté avec la glande surrénale, « d'être si l'on veut une surrénale vicariante, incapable de sécréter directement l'adrénaline, mais capable — au cas où la production de celle-ci devient insuffisante du fait des surrénales — d'exagérer sa sécrétion mélanique, véritable adrénaline de seconde zone, insoluble, fixée, réversible, que l'action phagocytaire entraîne et dissout lentement dans le milieu

intérieur. » Et l'auteur poursuit son hypothèse : « ...la peau s'efforce, réagissant suivant les moyens et les modalités qui lui ont été naturellement attribués, de suppléer à l'insuffisance d'une sécrétion indispensable à la vie. La mélanodermie addisonienne est une réaction de défense d'une glande qui exagère sa fonction pour venir au secours d'une autre ».

Bory va encore plus loin et il prétend que si dans quelques cas on peut observer une destruction de glandes surrénales sans mélanodermie (Sézary), c'est probablement parce qu'il reste une glande surrénale aberrante ou une partie de la glande surrénale, dont la sécrétion est suffisante pour ne pas entraîner la mélanodermie, ou bien que la peau — « glande surrénale de dernière ressource », se trouve elle-même frappée d'insuffisance.

Quel rôle joue le soufre dans tout ceci ? D'après Bory, il aurait dans la peau et dans les surrénales une action catalytique.

Le système nerveux intervient probablement comme excitant ou comme régulateur de la sécrétion de la peau, comme il règle d'ailleurs la sécrétion de toute autre glande endocrine.

« La cellule différenciée de Langerhans, le mélanoblaste par excellence, tenant sous la dépendance de ses rameaux toute une zone cutanée plus ou moins cylindrique, a avec les cellules nerveuses ganglionnaires assez de parenté pour être considérée également comme un petit centre autonome influencé cependant par les influx nerveux supérieurs » (Bory).

Il s'agit donc en somme d'un trouble glandulaire,

ce qui donne raison à la théorie glandulaire surrénalienne de la maladie d'Addison.

C) *La mélanodermie dans la maladie de Basedow*

Dans la maladie de Basedow, la mélanodermie relativement fréquente a été attribuée d'abord à une insuffisance surrénalienne associée.

Récemment, notre maître, M. le Professeur G. Etienne, démontra dans une série de travaux parus dans les *Bull. de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris* et dans la *Revue française d'Endocrinologie* que la maladie de Basedow suffit à elle seule pour donner la mélanodermie. Il existe en effet chez les basedowiens des troubles profonds du métabolisme des substances azotées et Loeper insiste sur le fait qu'au cours de la désintégration de ces substances azotées apparaissent des corps intermédiaires, des divers acides aminés aromatiques dont le représentant est la thyrosine. Ces corps intermédiaires sont, et il est facile de le comprendre, produits en excès du fait de l'intensification du métabolisme azoté.

Bien plus, Mori (1) montre qu'une exagération de l'action de la glande thyroïde enrichit tous les tissus en oxydases.

Il s'agit en somme, dans la maladie de Basedow, d'un apport exagéré vers les téguments, de substances

(1) K. Mori : Influence de la thyroïde et de l'insuline sur les oxydases dans les différents organes. *Folia endocrin. jap.* 20 février 1927).

non oxydées, en même temps qu'une hyperproduction d'oxydases, ces deux éléments pouvant suffire pour donner une mélanodermie.

Les surrénales peuvent, par conséquent, ne pas intervenir dans cette mélanogénèse.

Mais nous savons aussi qu'une part très importante des troubles qu'on observe chez les basedowiens est due au système sympathique, et Chauffard attribue au sympathique un rôle très important dans la genèse de la maladie de Basedow. Or, les troubles du sympathique ou de l'équilibre vago-sympathique qui peuvent déjà conditionner une part des accidents basedowiens, peuvent aussi réagir, pour M. G. Etienne, sur le système glandulo-pigmentaire cutané et y intensifier la mélanogénèse cutanée.

Les surrénales ont-elles un rôle quelconque dans la mélanogénèse chez des basedowiens ? M. le Professeur G. Etienne conclut : «... il semble qu'une diminution fonctionnelle des surrénales s'accompagne d'une hyperthiémie et que l'excès de soufre est capable de conditionner l'hypermélanogénèse et il est probable que dans le cas de maladie de Basedow cette déficience existe. »

D) *La mélanodermie dans la Cirrhose bronzée*

Dans les premières études sur la mélanodermie dans le diabète bronzé, les auteurs croient de prime abord à une origine sanguine du pigment mélanique.

Gilbert et Leréboullet soulèvent en 1903 l'hypothèse

de la mélanodermie par cholémie. La pigmentation de la peau chez les cirrhotiques bronzés, serait due à l'hyperproduction du pigment biliaire qui apporté à la peau, s'oxyderait au contact de l'air et donnerait de la mélanine.

Margain (1905) accorde lui aussi une importance à la cholémie ; celle-ci, associée au diabète sucré même léger, causerait une décomposition de l'hémoglobine en une partie ferrique qui donne la rubigine d'Auscher et Lapique, et en une partie qui se dissout dans le sang, et arrivant au niveau de la peau, s'oxyde sous l'influence de l'oxygène de l'air pour donner le pigment mélanique.

Ensuite vient l'hypothèse de Castaigne (1910). D'après cet auteur, la mélanine serait un produit dont se sert l'organisme envahi par le pigment ferrugineux en excès pour diminuer cette surcharge pigmentaire. En d'autres termes, le pigment mélanique est, d'après Castaigne du pigment ocre que l'organisme expédie dans l'épiderme sous forme de mélanique pour soulager les organes profonds.

Une objection est à faire d'abord aux deux premières hypothèses : en effet, M. Florentin nous avait démontré dans sa thèse que dans les foyers hémorragiques, où se fait une sorte de billigénie locale, on constate des produits de la transformation de l'hémoglobine sans moindre trace du pigment mélanique.

Une autre objection peut être faite à propos de l'hypothèse de Castaigne : nous savons que la cirrhose pigmentaire est caractérisée par une énorme surcharge pigmentaire des organes internes. Or, dans les

viscères ainsi surchargés par le pigment ocre, on ne met en évidence que des traces du pigment mélanique. D'autre part, en admettant même que le pigment ocre se transformerait en mélanine au niveau de la peau, on comprend mal qu'une si faible quantité de pigment ferrugineux se trouve au niveau de l'épiderme.

Enfin, nous savons que la mélanodermie est très rare au cours des états morbides qui s'accompagnent d'une destruction globulaire énorme ; exemple : purpuras, ictère hémolytique, anémie pernicieuse.

Et au point de vue chimique, la mélanine paraît ne pas avoir de parenté avec l'hémoglobine et en particulier avec sa molécule ferrique.

L'hémoglobine se compose de deux molécules très complexes : d'une molécule ferrugineuse qui contient tout le fer de l'hémoglobine, c'est l'hématine, dont la formule probable est $C^{24}H^{24}N^4O^4Fe$ et d'une molécule protéique de formule $C^{710}H^{1171}N^{41}O^{44}S^2$, c'est la globine. Or, la mélanine contient une forte proportion de soufre (1-9 %) et des traces indosables de fer ; elle pourrait par conséquent provenir de la molécule protéique de l'hémoglobine. Mais cette molécule protéique peut être de toute autre origine, et non pas nécessairement sanguine.

Loeper, Ranvier et Lesure reviennent en 1928 vers l'hypothèse de l'origine sanguine du pigment mélanique. Cette hypothèse se résume en quelques mots comme suit : la mélanine est une substance thioaminée, c'est-à-dire que c'est une substance qui contient du soufre combiné à une substance aminée qui

provient de la globine comme le pigment ocre provient de l'hématine. « Le morcellement de l'hématie met en liberté, en effet, non seulement du fer mais du soufre et des amino-acides. Cette libération a été prouvée par les recherches de l'hémolyse du sang *in vitro* et sur les produits de l'hémolyse splénique. Le fait semble prouvé. Les déchets des hématies sont d'abord apportés au foie et à la surrénale qui les oxydent et en font des éléments constitutants de leur pigment normal.

Expérimentalement en effet, l'injection du sang dans le péritoine, la résorption d'un hématome encombrement ces organes de déchets pigmentaires ; dans la surrénale spécialement, le fer va à la couche corticale, le pigment soufré aux cellules de la couche réticulée.

Et ces déchets vont aussi dans la peau où ils se fixent, suivant leur affinité, dans les cellules basales ou dans les glandes sudoripares.

Quoique de constitution différente, concluent les auteurs, ces deux pigments ont une origine sanguine. Le processus hémolytique a son siège un peu partout, mais spécialement dans la rate et dans le foie. *Débris de dislocation hématique, ces deux pigments sont couplés parce que leur souche est identique* ».

Cette théorie est évidemment très ingénieuse, mais elle ne résiste pas non plus aux objections que nous avons formulées à propos des hypothèses précitées. Une nouvelle est à ajouter : en supposant que la mélanine et le pigment ocre proviennent d'une même substance mère qui est l'hémoglobine, et qu'ils sont

en plus couplés « parce que leur souche est identique », comment pourrions-nous expliquer le fait qu'il existe des cirrhoses pigmentaires sans mélanodermie, et inversement des cirrhoses avec mélanodermie sans sidérose viscérale ?

Les recherches de Bruno Bloch et de ses collaborateurs ont incité les auteurs à chercher dans les cirrhoses bronzées une substance qui pourrait jouer le rôle de la fameuse *Dopa*. Les auteurs ont commencé par la thyrosine, acide aminé très voisin de la dopa et qui apparaît au cours de la dégradation des substances protéïques.

Normalement, les acides aminés formés dans l'intestin à partir des substances albuminoïdes ingérées, passent par la veine porte dans le foie où ils sont transformés soit en urée, soit en glycogène. Une petite partie des acides aminés sert à la réparation des tissus usés. Le sang en contient une quantité qui varie chez l'homme entre 10 et 50 ctgr par litre de sérum (H. Labbé, R. Debré, M. Labbé et Bith).

Le régulateur du métabolisme des acides aminés est le foie qui veille pour qu'une quantité limitée en passe dans le sang. Les acides aminés déversés dans le sang, servent à la nutrition des tissus en s'incorporant à la molécule albuminoïde, contribuant ainsi à sa reconstitution.

En conséquence, les auteurs, en partant toujours de l'hypothèse que les acides aminés pourraient jouer le rôle du chromogène dans la genèse du pigment mélanique, ont cherché à doser les acides aminés au cours des cirrhoses bronzées.

Les résultats de leurs recherches ont été les suivants : il n'existe pas de rapport constant entre la mélanodermie et l'hyperamino-acidémie ; il n'existe même pas de rapport constant entre l'hyperamino-acidémie et les affections hépatiques.

Ollivier a même démontré dans sa thèse qu'une hyperamino-acidémie peut exister chez des malades qui ne présentent pas d'atteinte hépatique : ulcus gastrique, pleurésie, hémiplegie.

Cependant Verne prétend qu'un produit aminé pourrait bien être à l'origine du pigment mélanique, mais au lieu de circuler dans le sang, ce produit se trouverait uniquement dans la peau, et si nous ne pouvons pas le déceler, c'est parce que nous ne disposons pas de moyens de laboratoire pour pouvoir le doser.

Nous savons d'autre part que la mélanine est une substance qui contient du soufre. Loeper et ses collaborateurs cherchent donc à établir un rapport entre le taux du soufre sanguin et urinaire et la mélanodermie dans les cirrhoses bronzées.

Normalement le soufre se trouve dans l'urine sous deux formes :

1° *Soufre oxydé* représenté par les sulfates de potasse, de soude et de magnésie et par les substances sulfoconjuguées (soufre + indol, scatol, phénol).

2° *Soufre non oxydé* ou neutre représenté par la cystine.

Le *soufre total* est égal à la somme du soufre oxydé et du soufre neutre.

Dans les urines, le rapport entre le soufre oxydé

et le soufre total oscille normalement, d'après Sal-kowski et Lépine entre 80 à 83,5 %.

S.O.

—— = 80 %

S.T.

Ollivier, dans sa thèse, chercha à établir le même rapport dans le sang et il trouva que dans les conditions physiologiques ce rapport est environ 92 %.

Il chercha également à comparer ce rapport dans différents états pathologiques, y compris les cirrhoses bronzées. Il prétend à la suite de ses recherches que ce rapport est notablement abaissé dans les cirrhoses bronzées, ce qui indiquerait que dans cette maladie, il s'agit d'une insuffisance d'oxydation de soufre, dont le rôle dans la mélanogenèse est incontestable.

MM. Villaret, Justin-Besançon et Even reprirent dernièrement ces recherches et ils établirent de nouveau

SO

le rapport — dans le sang, qu'ils appellent coeffi-
ST

cient sulfatématique.

Les chiffres de différents taux de soufre dans le sang sont les suivants :

S.O. = 50 mmgr. }
S.N. = 30 mmgr. } S.T. = 80 mmgr. (par litre de sé-
rum sanguin) d'où S.O/S.T. (coefficient sulfatémi-
que) = 62,5 %.

En comparant les résultats obtenus chez les malades atteints de cirrhose bronzée et chez les malades pré-

sentant des insuffisances hépatiques banales, ils concluent que le soufre oxydé est parfois diminué dans les mélanodermies, mais il peut l'être également au cours des affections hépatiques sans mélanodermie, exemple : cirrhose banale, cirrhose cardiaque. Cela démontre le rôle du foie dans l'oxydation du soufre, mais n'explique pas la mélanodermie.

En résumé, nous pouvons retenir de cette étude deux hypothèses qui appartiennent à Loeper et à ses collaborateurs :

1° La mélanine provient de l'oxydation d'un acide aminé au niveau de la peau. Les recherches qu'ils ont effectuées leur ont montré que l'hyperamino-acidémie n'est pas spéciale aux maladies s'accompagnant d'une mélanodermie.

2° La mélanine est une substance soufrée et une insuffisance d'oxydation du soufre pourrait être à la base de la mélanogenèse. Les résultats semblaient être de prime abord positifs. Le soufre oxydé est en effet diminué dans le sang des mélanodermiques. Cependant, les recherches récentes de Villaret, Justin-Besançon et Even démontrent également la non spécificité de ce phénomène. Le soufre oxydé diminue en effet au cours de toute insuffisance hépatique.

Et pour pouvoir admettre l'hypothèse de l'oxydation d'une substance amino-acide au niveau de la peau, Even est obligé de conclure : « La mélanodermie suppose deux ordres de troubles : un trouble profond viscéral, qui détermine une augmentation des acides aminés, lors de la désintégration des substances protéïques ; un trouble superficiel cutané qui

aboutit à la transformation des acides aminés en mélanine. Nous pensons que cette hypothèse se vérifiera par la chimie et Loeper a, croyons-nous, évoqué la solution — pour la rejeter immédiatement — quand il l'a cherchée dans l'hyperamino-acidémie. Ses dosages n'ont pas confirmé ses espérances, parce que nous ne savons pas doser les acides aminés, mais le jour où nous saurons les doser, non seulement dans le sang, mais encore dans les tissus, et en particulier dans la peau, le problème de la mélanogenèse sera résolu. »

Existe-t-il un rapport entre la Maladie bronzée d'Addison, la Maladie de Basedow et les Cirrhoses bronzées ?

Les constatations des troubles pluriglandulaires chez les cirrhotiques bronzés sont en faveur de cette relation.

Cependant dans la plupart des cas de cirrhoses avec mélanodermie, les symptômes que nous considérons d'habitude comme caractéristiques des troubles endocriniens font défaut, et le nombre des observations où cette association existe, est encore à l'heure actuelle très restreint (1).

(1) Dans un travail qui paraîtra prochainement dans la *Revue française d'Endocrinologie*, M. le Professeur Abel et le docteur Girard tendent à démontrer que la mélanodermie des cirrhotiques bronzés est presque toujours d'origine endocrinienne.

CONCLUSIONS

1) Nous appelons « Cirrhose bronzée » chaque cirrhose hépatique associée à une mélanodermie.

2) Il est très fréquent de trouver à l'autopsie des cirrhotiques bronzés une sidérose viscérale et plus particulièrement une pigmentation du foie et du pancréas.

Les pigments qu'on trouve dans les organes internes sont de deux sortes : l'un est l'hémosidérine et l'autre l'hémofuchsine, celle-ci étant moins oxydée que celle-là.

3) Les altérations des glandes à sécrétion interne sont fréquentes au cours des cirrhoses bronzées. Parmi les glandes vasculaires, le pancréas se montre altéré dans environ $3/4$ des cas. Les autres glandes à sécrétion interne sont moins touchées. Néanmoins, le testicule présente assez souvent une atrophie très marquée.

L'hypophyse et l'épiphyse ne présentent pas de lésions appréciables.

Les glandes surrénales paraissent au point de vue anatomique et histologique peu atteintes.

4) L'étiologie des cirrhoses bronzées est encore imprécise. On note pourtant un grand nombre d'alcooliques parmi les malades atteints de cirrhoses bronzées.

5) L'étude de la pathogénie des cirrhoses bronzées est à l'ordre du jour. C'est l'étude de la pathogénie de la sidérose viscérale qui préoccupe surtout les auteurs.

Il est difficile de se faire une opinion sur cette question tellement controversée. La théorie hémolytique de la sidérose viscérale possède à l'heure actuelle beaucoup d'adeptes, mais les signes de l'hémolyse n'existent que rarement au cours des cirrhoses bronzées. La théorie réticulo-endothéliale a également beaucoup de points faibles.

On est donc obligé d'avouer que la pathogénie de la sidérose viscérale dans les cirrhoses bronzées est encore très mal connue.

Les différentes hypothèses émises par les nombreux auteurs, manquent en effet, le plus souvent, de précisions et cela provient de notre ignorance en ce qui concerne le métabolisme du fer dans l'organisme.

6) Non moins compliquée est l'étude de la pathogénie de la mélanodermie dans les cirrhoses bronzées.

Il semble qu'il faut faire ici une part très importante à l'insuffisance hépatique associée à un trouble de la peau. Cette dernière fixerait, peut-être, d'une façon exagérée une substance amino-soufrée non transformée par le foie pour en faire de la méla-

nine. Certains sujets ont une prédisposition à la pigmentation de la peau, et les cas de mélanodermies familiales en sont la preuve.

7) Le diabète qu'on constate assez souvent chez les cirrhotiques bronzés est considéré par les auteurs comme étant d'origine hépatique ou pancréatique.

Vu :

Nancy, le 20 Juillet 1933.

Le Président de Thèse,

G. ÉTIENNE.

Vu et approuvé :

Nancy, le 20 Juillet 1933.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 21 Juillet 1933.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ABEL (E.), GIRARD et KISSEL. — Etude anatomo-clinique d'un cas de diabète bronzé. *Revue méd. de l'Est*, Nancy, 1^{er} janvier 1933.
- 2) ABEL et GIRARD. — Du mécanisme de la mélanodermie au cours des cirrhoses pigmentaires. Rôle des glandes endocrines. A paraître dans la *Revue fr. d'Endocrinologie*, 1933.
- 3) ABRAMI. — Les grands syndromes des cirrhoses hépatiques. *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie*, n° 2, p. 81, mars-avril 1932.
- 4) ACHARD et LEBLANC. — Cirrhose pigmentaire. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, déc. 1921.
- 5) AIMÉ (H.). — Un cas de cirrhose pigmentaire diabétique avec atrophie du foie. *Revue méd. de l'Est*, Nancy, 1911, p. 321.
- 6) ANSCHUTZ. — Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut. *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1899, t. 62.
- 7) AUSCHER et LAPICQUE. — 1° Recherches chimiques sur un cas de cirrhose pigm. *Société de Biologie*, 25 mai et 25 juin 1895 ; 2° A propos des pigments des cirrhoses pigm. *Société méd. des Hôpitaux de Paris*, 1897.
- 8) BARRELET (J.). — Les glandes à sécrétion interne dans la cirrhose hépatique. *Ann. d'Anatomie path. médico-chirurgicale*, avril 1932.

- 9) BITTORF. — Zur Frage der Pigmentenbildung bei der Addison'schen Krankheit. *Arch. f. Pharm. u. Therapeutique*, 1914.
- 10) BLUM, CARLIER et ALFANDARY. — Deux cas de diabète bronzé avec syphilis du foie. *Soc. de Méd. du Bas-Rhin*, 29 mai 1926.
- 11) BORK. — Zur Lehre der all. Hämochromatose. *Virchow's Arch.*, 1928, p. 278.
- 12) BORY. — La glande pigmentaire de la peau. *Le Progrès méd.*, 1^{er} mai 1926.
- 13) BRUNO BLOCH et LœFFLER. — Recherches sur la coloration bronzée de la peau dans la Maladie d'Addison. *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1917.
- 14) BRUNO BLOCH. — Nouvelles recherches sur le problème de la pigmentation de la peau. *Soc. française de Dermato- et Syphiligraphie*, 1921.
- 15) CASTAIGNE. — Le foie et le fer. *Presse méd.*, 1906.
- 16) CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — Hémolyse et cirrhoses pigm. chez un diabétique. *Presse méd.*, 17 février 1912.
- 17) CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — Répartition du fer pigm. et dosage du fer dans les viscères au cours des divers états pathogènes. *Lyon méd.*, 23 mars 1913.
- 18) CHALIER, ROQUES et NOVÉ-JOSSERAND. — Etude critique de la conception des cirrhoses pigm. Origine hémolytique de leur sidérose. *Revue de Méd.*, 10 mai 1913.
- 19) CHAUFFARD et HANOT. — Cirrhose hypertrophique pigm. dans le diabète sucré. *Revue de Médecine*, 1882, p. 385.
- 20) DUVERNAY. — Considérations pathogéniques des Cirrhoses pigm. *Province méd.*, 1912.
- 21) EPPINGER. — Die Hämochromatose in den Hepatolienalen Erkrankungen. *Springer, Berlin*, 1920, p. 476.

- 22) ETIENNE (G.) et RICHARD. — A propos d'un syndrome basedowien d'origine émotive chez un addisonien. Etude pathogénique. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 20 déc. 1918.
- 23) ETIENNE (G.). — Maladie de Basedow et addisonisme total ; syndrome pluriglandulaire ; dysthyroïdie et dyssurrénalie. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 24 juin 1920.
- 24) ETIENNE (G.) et RICHARD. — Un cas d'hyperchromie de type addisonien chez un basedowien. *Revue française d'Endocrinologie*, 1926, p. 1.
- 25) ETIENNE (G.). — La pigmentation à type addisonien dans la maladie de Basedow. Essai de pathogénie. *Rev. fr. d'Endocrinologie*, 3 juin 1928, p. 199.
- 26) FIESSINGER (N.) et LAURENT (L.). — Contribution à l'étude du diabète bronzé. *Ann. de Méd.*, 15 août 1914.
- 27) FOA. — *Lezioni di Anat. Patholog. Torino*, 1902-1903.
- 28) FRISCH. — Hemochromatose familiale. *Wiener Arch. f. inn. Med.*, 1922.
- 29) FURTH. — Nouvelles recherches sur la physiologie et la pathogénie des pigments mélaniques. *Wiener med. Wochenschrift*, janvier 1920.
- 30) GILBERT, CASTAIGNE et LERÉBOULLET. — Diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigm. *Soc. de Biologie*, 1910.
- 31) GOUGET. — La cirrhose bronzée. *Gazette des Hôpitaux. Leçon clin.*, 1910.
- 32) HESS et ZURHELLE. — Klinische u. anat. Beiträge zum Bronze Diabetes. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1905, t. VII, p. 244.
- 33) HERZEMBERG. — Ueber Hämochromatose. *Virch. Arch.*, 1926, t. 260.
- 34) HINTZE. — Ueber Hämochromatose. *Virch. Archiv.*, 1895, t. 139.

- 35) JEANZELME. — Hématologie et pathogénie du diabète sucré. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1897.
- 36) LABBÉ et BITH. — Le diabète bronzé. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1912, p. 119.
- 37) LABBÉ et STEVERIN. — Cirrhose hépto-pancréatique avec diabète bronzé. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1924.
- 38) LABBÉ, BOULIN et UHRY. — Diabète bronzé avec infantilisme tardif. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1921, p. 1681, et 22 déc. 1930, p. 1840.
- 39) LABBÉ, NEPVEUX et BESANÇON (J.). — Cirrhose pigm. du foie et lambiose intestinale. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, juillet 1929.
- 40) LANDOLFI et SEVERINO. — Ricerche comparative chim. et histochim. nela cirrhosi ipertrophica pigm. et nel morba nel Addison. *La Riforma med.*, 1907.
- 41) LETULLE, OLLIVIER et TONNET. — Les variations du soufre dans le sérum des mélanodermiques. *Progrès méd.*, 1925.
- 42) LOEPER, GARCIN et LESURE. — Fonctions thiopexiques et thiooxydantes du foie. *Soc. de Biologie*, 30 avril 1927.
- 43) LOEPER et RANVIER. — Génèse des deux pigments dans le diabète bronzé. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1928.
- 44) LUCIEN et PARISOT. — Glandes surrénales et organes chromaffines. *Edition Scient. et Méd.*, 1910.
- 45) MALLORY. — The relations of chronic poisoning with cooper in hemochromatosis. *Am. Journal of Pathologie*, 1925, p. 327.
- 46) MALLORY, PARKER et NEY. — *Chronic cooper poisoning*. *Arch. of int. Med.*, 1926, p. 336.
- 47) MARGAIN. — Contribution à l'étude du pigment dans le diabète bronzé et pathogénie de cette affection. *Revue de Méd.*, 1905, p. 376.

- 48) MEIROWSKI. — Relations entre la peau, organes et glandes surrénales. *Münch. med. Wochenschrift*, 1911.
- 49) MICHELAZZI. — La cirrhosi ipertrofica pigm. del fegato. *Il Policlinico*, 1931.
- 50) MOSSÉ et DAUNIC. — Contribution à l'étude de la cirrhose pigm. et du diabète bronzé. *Gaz. hebdomadaire de Méd. et de Chirurgie*, 1895.
- 51) MURRI. — Del diabete bronzico. *Riv. crit. de clin. med.*, 1911.
- 52) OSHIMA U. SCHÖNHIRNER. — Der Kupfergehalt norm. u. path. Organe. *Hoope S. Zeitschr. f. phys. Chemie*, 1929, p. 299.
- 53) PEYTON ROUS et OLIVER. — Cités par Michelazzi.
- 54) RAMON (L.). — Cirrhose bronzée. *Presse méd.*, 1932, p. 1043.
- 55) RATHERY et DOUBROW. — Contribution à l'étude histochim. de la pathologie du métabolisme du fer chez l'homme. *XXVI^e Réunion des Anatomistes*, Nancy, 23 mars 1932.
- 56) RICHON, ABEL et KISSEL. — Cirrhose hépatique et mélanodermie. *Revue médicale de l'Est*, Nancy, 15 mars 1932.
- 57) SEZARY et LEVESQUE. — Maladie bronzée non Addisonienne. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1922.
- 58) SIEBERT. — Beitrag zur Frage der Hämochromatose. *Beiträge zur path. Anatomie u. all. Pathologie*, 14 fév. 1930.
- 59) VILLARET et JUSTIN-BESANÇON. — Etude histochim. des pigments ferrugineux dans les cirrhoses pigmentaires. *Société de Biologie*, 26 déc. 1931.
- 60) VILLARET, J.-BESANÇON et EVEN. — Cirrhose pigmentaire, sidérose avec hémossidérine et hémofuchsine. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 30 mai 1932.

- 61) WEGNER. — Hemochromatose familiale. *Zeitschrift für Kl. Med.*, 30 janvier 1928.

THESES

- 1) ACARD. — Des cirrhoses pigmentaires, en particulier de la cirrhose diabétique. *Thèse Paris*, 1895.
- 2) BARINGUE. — Etude anatomo-pathologique des cirrhoses pigmentaires. *Thèse Toulouse*, 1920.
- 3) BITH. — L'amino-acidurie. *Thèse Paris* 1913.
- 4) BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis. *Thèse Paris*, 1912.
- 5) DUTORNIER. — Le diabète bronzé. *Thèse Paris*, 1895.
- 6) DUVERNAY. — De l'hémosidérose et des cirrhoses dites pigmentaires. *Thèse Lyon*, 1905.
- 7) EVEN. — Cirrhoses pigmentaires. Etude clinique et expérimentale. *Thèse Paris*, 1932.
- 8) FLORENTIN. — Recherches expérimentales sur la biligénie pigm. normale et pathologique. *Thèse Nancy*, 1924.
- 9) FOURNET. — Cirrhoses pigmentaires et glandes vasculaires sanguines. *Thèse Paris*, 1932.
- 10) FREYCHE. — Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires. *Thèse Bordeaux*, 1926.
- 11) GROS. — Contribution à l'étude pathogénique des cirrhoses pigmentaires. *Thèse Montpellier*, 1924.
- 12) KAMBOURIAN. — Contribution à l'étude pathogénique des cirrhoses pigmentaires. *Thèse Lyon*, 1914.
- 13) LAURENT. — Processus d'hémolyse et cirrhoses pigmentaires. *Thèse Paris*, 1914.
- 14) MICHEL. — Les mélanodermies biliaires. *Thèse Paris*, 1902.
- 15) NIGAY. — Diabète sucré et cirrhose du foie. *Thèse Paris*, 1928.
- 16) OLLIVIER. — Les cirrhoses pigmentaires. Etude critique. *Thèse Paris*, 1925.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE I. — <i>Les Cirrhoses bronzées. Aperçu clinique</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Observations</i>	17
CHAPITRE III. — <i>Etiologie des Cirrhoses bronzées..</i>	52
CHAPITRE IV. — <i>Pathogénie de la sidérose viscérale.</i>	59
CHAPITRE V. — <i>Les mélanodermies</i>	86
A) La mélanogénèse en général	86
B) La mélanodermie dans la Maladie d'Addison	94
C) La mélanodermie dans la Maladie de Basedow	97
D) La mélanodermie dans la Cirrhose bronzée	98
CONCLUSIONS	107
BIBLIOGRAPHIE	111
